

**Veertig jaar epidemiologie aan de Erasmus Universiteit
1969-2009**

Veertig jaar epidemiologie aan
de Erasmus Universiteit
1969 – 2009

Prof. dr. A. Hofman

ISBN: 978-90-8559-607-3

Redactie: Esther van Osselen

Eindredactie: A. Hofman, M. Keijer, J. Paak

Lay out en druk: Optima Grafische Communicatie, Rotterdam

Uitgever: Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, afdeling Epidemiologie

© door prof. dr. A. Hofman

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of vermenigvuldigd door middel van fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Afbeelding voorpagina: het Erasmus MC-faculteitsgebouw, de huidige locatie van de afdeling Epidemiologie.

Achterpagina: afbeelding van het Provisorium aan de G.J. de Jonghweg waarin de afdeling van 1969 tot 1976 was gehuisvest en een impressie van het nieuwe onderkomen (de smalle hoge toren vlak naast het huidige faculteitsgebouw) waarin de afdeling vanaf 2012 zal huizen.

Inhoud

Voorwoord	7
Veertig jaar epidemiologie in vogelvlucht	9
Epidemiologisch onderzoek in vier thema's	
Genetische epidemiologie	37
Farmaco-epidemiologie	45
Neuro-epidemiologie	51
Levensloopepidemiologie	55
Afscheidsredes	
Van oude en nieuwe epidemiologen	65
Afscheidsrede H.A. Valkenburg	
A quarter century of cardiovascular clinical trials: are we paying attention to the lessons learnt?	85
Afscheidsrede J. Lubsen	
Het oog spiegelt de patiënt	105
Afscheidsrede P.T.V.M. de Jong	
Oraties	
Over patiënten, populaties en de hippocratische epidemiologie	127
Oratie A. Hofman	
Diagnostiek en therapie in beeld: kennis, keuzes en kunst	139
Oratie M.G.M. Hunink	
Geneesmiddelenbewaking in Nederland	161
Oratie B.H.C. Stricker	
Over determinanten en determinisme	181
Oratie C.M. van Duijn	
Promovendi	203
Medewerkers	257

Woord vooraf

‘De epidemiologie heeft zich in de afgelopen decennia stormachtig ontwikkeld. Van een gebied dat in de jaren zestig en zeventig nauwelijks tot de geneeskunde werd gerekend, is het geworden tot een belangrijk deel van de kern van de geneeskunde’.

Zo schreven Hans Valkenburg en ondergetekende in 1995 in het voorwoord van ‘Een kwart eeuw Hippocratische Epidemiologie’, dat werd uitgegeven ter gelegenheid van het 25 jarig bestaan van de afdeling Epidemiologie & Biostatistiek van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Nu we het 40-jarig jubileum van de afdeling Epidemiologie van het Erasmus Medisch Centrum vieren is er qua structuur en inbedding wel wat veranderd, maar de stormachtige ontwikkeling heeft zich voortgezet. Het leek mij daarom goed opnieuw een poging tot beschrijving en analyse van die ontwikkeling te doen. Dit boek is daarvan de neerslag. Deze keer helaas zonder de in 2005 overleden Hans Valkenburg.

In het artikel ‘40 Jaar epidemiologie in vogelvlucht’ beschrijft Esther van Osselen de ontwikkeling van de Nederlandse en Rotterdamse epidemiologie in de woorden van zes direct betrokkenen. Daarna worden er, eveneens door Van Osselen, vier onderzoekthema’s nader besproken, als vignetten van Rotterdams epidemiologisch onderzoek, exemplarisch maar zeker niet uitputtend.

Verder bevat deze bundel afscheidsredes en oraties uit de afgelopen veertig jaar. De afscheidscolleges betreffen die van Hans Valkenburg, de ‘founding father’ van de Rotterdamse epidemiologie en hoogleraar in de methodologie van epidemiologisch onderzoek, Koos Lubsen, emeritus hoogleraar in de klinische epidemiologie en theorie van het medisch handelen, en Paulus de Jong, emeritus hoogleraar in de oogheelkunde en in de epidemiologie van oogziekten. De oraties zijn van Albert Hofman, hoogleraar epidemiologie, Myriam Hunink, hoogleraar klinische epidemiologie, Cornelia van Duijn, hoogleraar genetische epidemiologie en Bruno Stricker, hoogleraar farmaco-epidemiologie.

Tot slot bevat dit boek een opsomming van alle promovendi die vanuit de afdeling Epidemiologie hun proefschrift verdedigden aan de Erasmus Universiteit, en van alle medewerkers, oud-medewerkers en gasten met

een formele aanstelling bij de afdeling Epidemiologie. Ik maak graag van deze gelegenheid gebruik om allen die in de afgelopen veertig jaar hebben bijgedragen aan de opmerkelijke groei en bloei van de epidemiologie aan de Erasmus Universiteit van harte te danken voor hun grote creativiteit en indrukwekkende inzet.

Rotterdam, najaar 2009
Albert Hofman.

***Veertig jaar epidemiologie
in vogelvlucht***

Inleiding

Waarschijnlijk telt geen land ter wereld per hoofd van de bevolking zoveel epidemiologen als Nederland. De Nederlandse Vereniging van Epidemiologen is een van de grootste in Europa. Elke maand verschijnen in de beste internationale wetenschappelijke tijdschriften resultaten van Nederlands epidemiologisch onderzoek. En het zijn artikelen die ertoe doen. In de top 25 van meest geciteerde Nederlands onderzoekers zijn er alleen al zes gelieerd aan het ERGO-onderzoek: een cohort van inmiddels ruim 15.000 Rotterdammers dat nu al bijna 20 jaar loopt. Om kort te gaan: epidemiologie is *hot* in Holland.¹

Dat is niet altijd zo geweest. Toen 40 jaar geleden Hans Valkenburg aan de nog jonge Medische Faculteit Rotterdam werd aangesteld als eerste hoogleraar van het vakgebied, moest vanuit de gevestigde specialismen aanzienlijke weerstand worden overwonnen. Het College van hoogleraren en lectoren was verdeeld. Men verbond de epidemiologie hardnekkig met infectieziekten, zo schrijft Valkenburg in zijn schets van de geschiedenis van de epidemiologie in Rotterdam. Ook aan de Universiteit van Leiden, waar hij vandaan kwam, had hij gemerkt 'dat men niet begreep dat de epidemiologie een zelfstandige discipline was, die op meerdere terreinen onderzoek deed en zich niet alleen bezig hield met het bestrijden van epidemieën.'² Om de aanstelling van Valkenburg in Rotterdam mogelijk te maken bleek een compromis nodig. In plaats van 'epidemiologie' in het algemeen kreeg hij als leeropdracht uiteindelijk 'Methodologie van epidemiologisch onderzoek'.

Gezien deze misverstanden is het niet verwonderlijk dat het in de beginjaren moeilijk was goede onderzoekers, zeker van andere disciplines, te interesseren om deel te nemen aan projecten van de afdeling epidemiologie. Epidemiologie was in de jaren 70 het laagste trapje op de academische ladder: Er was geen traditie, geen prestige.¹

Valkenburg zorgde zelf dat zijn afdeling werd uitgerust met een eigen biochemisch, bacteriologisch-virologisch en serologisch laboratorium met stalruimte voor proefdieren. Niet alleen kon zo voor langlopend populatieonderzoek de kwaliteit en standaardisering van meetmethoden worden gewaarborgd en was het goedkoper. Ook vond Valkenburg het belangrijk dat epidemiologisch onderzoek vergezeld ging van experimenteel onder-

zoek om beter inzicht te krijgen in de causale keten. „En aangezien het vaak moeilijk is anders geaarde onderzoekers voor je plannen te winnen, kun je deze dan zo nodig zelf verwezenlijken.”²

Het contrast met de huidige situatie, bijvoorbeeld in het jongste Rotterdamse cohortonderzoek, Generation R, kan bijna niet groter. Dertig afdelingen van het Erasmus MC participeren intensief in het onderzoek. Met de meest geavanceerde diagnostische technieken. Drie jaar nadat de beoogde 10.000 kinderen in het onderzoek waren opgenomen, zijn 11 jonge onderzoekers op Generation R gepromoveerd en zijn er een kleine 100 artikelen gepubliceerd in de wetenschappelijke tijdschriften.³

Ter ere van het 40-jarig jubileum van de afdeling Epidemiologie van de Erasmus Universiteit vertellen in dit hoofdstuk enkele van de hoofdrolspelers hoe het vakgebied zich de afgelopen 40 jaar zo stormachtig heeft kunnen ontwikkelen. Een historische schets vanuit een Rotterdamse invalshoek, maar met oog voor de nationale en internationale ontwikkelingen die de bloei van de epidemiologie mogelijk maakten.

De geschiedenis van een wetenschapsgebied is in de kern de geschiedenis van ideeën. Maar die ideeën ontstaan in de hoofden van mensen, die een kans krijgen ze te ontwikkelen binnen instituten. Die mensen en instituten spelen dan ook evenzeer een belangrijke rol in deze historische schets.

Aan het woord komen prof. dr. A. (Bert) Hofman, huidig hoogleraar epidemiologie aan de Erasmus Universiteit van Rotterdam en de Harvard Universiteit, prof. dr. J. (Jan) Vandenbroucke, academiehoogleraar klinische epidemiologie aan de Universiteit Leiden, prof. dr. J. (Koos) Lubsen, in 1988 de eerste hoogleraar klinische epidemiologie van Nederland, benoemd aan het Thoraxcentrum van de Erasmus Universiteit en nu met emeritaat, prof. dr. D.E. (Rick) Grobbee, hoogleraar klinische epidemiologie en hoofd van het Julius Centrum van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Voor de vraag wat de grondleggers van de epidemiologie aan de Erasmus Universiteit – en daarmee ten dele ook in Nederland – heeft bezield, moeten we teruggrijpen op schriftelijke bronnen. Prof. dr H.A. Valkenburg en Prof.Dr. A. Querido, de bouwdecaan van de Medische Faculteit Rotterdam die hem aanstelde, zijn inmiddels overleden.

Een eigen huis

Hans Valkenburg, de eerste Nederlandse hoogleraar in de epidemiologie, werd in Rotterdam in 1969 niet met trompetgeschal binnengehaald. De gevestigde specialismen zagen het nut van een zelfstandige leerstoel epidemiologie niet direct in. Bovendien was de oprichting van een afdeling epidemiologie aan de kersverse Medische Faculteit Rotterdam oneerbiedig gezegd een onderdeel van een mislukt project.

De epidemiologie was namelijk bedoeld als onderzoeksinstituut voor wat prof. dr.A. Querido *community medicine* noemde. Deze Leidse internist-endocrinoloog was in 1965 gevraagd om in Rotterdam een medische faculteit op te richten, die in september 1966 de eerste studenten zou verwelkomen.⁴ Querido zag aanvankelijk twee richtingen in het medisch wetenschappelijk onderzoek: het laboratoriumonderzoek in de medisch-biologische basisvakken enerzijds en het klinisch wetenschappelijk onderzoek anderzijds. Tussen 1965 en 1969 kwam daar – naar het voorbeeld van de eveneens juist opgerichte medische faculteit van Nottingham in Engeland – de *community medicine* als derde tak bij.²

Binnen de *community medicine* moesten de epidemiologie en de biostatistiek een onderzoeksinstituut vormen voor een samenwerkingsverband van huisartsgeneeskunde, sociale geneeskunde, en de sociale en preventieve psychiatrie. Querido vroeg Valkenburg om deze kar te trekken. Het onderzoeksinstituut en de andere instituten kwamen er, en ontwikkelden zich tot belangrijke kenniscentra. Maar van een samenwerkingsverband kwam weinig terecht. Een van de oorzaken was het feit dat Valkenburg maar nauwelijks goede onderzoekers kon vinden die in de epidemiologie wilden werken. „De epidemiologie was het laagste trapje op de ladder”, vertelt de huidige hoogleraar epidemiologie en opvolger van Valkenburg, Bert Hofman. „Het was moeilijk goede mensen te krijgen. Er was geen traditie, geen prestige.” De belangrijkste reden voor het mislukken van een samenwerkingsverband van *community medicine* was volgens Valkenburg echter dat de ‘betreffende instituuitsbeheerders hun prioriteit legden bij het van de grond krijgen en profileren van hun eigen afdeling.’²

Het plan voor *community medicine* geeft wel een idee van de plaats die epidemiologie innam in het denken van Querido. Het vak staat op dit punt van zijn ontwikkeling nog duidelijk aan de kant van de sociale genees-

kunde. Het onderzoek was gericht op populaties en moest vooral kennis opleveren over (preventie van) chronische ziekten, buiten de kliniek. Een opvatting van de epidemiologie, die bij Querido later nog radicaal zou veranderen.

Wat het achterliggende idee ook was, de oprichting van een zelfstandige afdeling epidemiologie was volgens Hofman van groot belang. „De epidemiologie kreeg met de benoeming van Valkenburg een eigen gezicht. Een eigen huis. En de kans een eigen toekomst uit te stippelen.” Achteraf gezien, zegt Hofman, maakte de benoeming van Valkenburg en het oprichten van een zelfstandige afdeling epidemiologie het juist mogelijk dat het vakgebied zich zou losmaken van de sociale geneeskunde.

Andries Querido

15 september 1912 – 30 januari 2001

Andries Querido studeerde geneeskunde aan de Gemeentelijke Universiteit van Amsterdam (nu de UvA). In 1935 promoveerde hij op een onderzoek naar de behoefte aan vitamine D in relatie tot het gehalte aan calcium en fosfor in de voeding. Zijn opleiding tot internist werd door de Tweede Wereldoorlog onderbroken. Met zijn gezin werd hij vanwege zijn joodse achtergrond gedeporteerd naar Theresiënstadt. Na terugkeer werd hij in 1948 benoemd tot hoogleraar inwendige geneeskunde in Leiden. In de jaren 60 verrichtte hij baanbrekend epidemiologisch onderzoek naar endemische krop en cretinisme in Nieuw-Guinea en op Java: jodiumtekort bleek de oorzaak.^{1,2} Voor de Rotterdamse medische faculteit was zijn betrokkenheid als bouwdecaan van doorslaggevend belang. Maar later ook zijn rol bij het opzetten en uitwerken van het Stimuleringsprogramma gezondheidsonderzoek. Koos Lubsen herinnert zich van hun samenwerking hoe hij doceerde. „Als Querido sprak, of dat nu was tijdens een promotie commissie vergadering of tijdens een symposium, dan was het doodstil en werd er met grote aandacht naar hem geluisterd. En als hij het met iets of iemand niet eens was, dan kon hij daar met voor die tijd opmerkelijke scherpte tegen in gaan.”

1. Mandema E. Andries Querido. Levensberichten en herdenkingen 2002 Amsterdam: Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen; 2002.
2. Benneker H, Van Es JC, Mandema E. In memoriam prof.dr.A.Querido. *Nederlandse Tijdschrift Voor Geneeskunde* 2001;145(13):651-2.

Voorlopers

Niet dat er vóór de benoeming van Valkenburg geen epidemiologisch onderzoek werd verricht in Nederland. Bijvoorbeeld op het gebied van de TBC-bestrijding, waar dr. Karel Styblo internationale faam verwierf – onder meer door de ontwikkeling in de jaren 70 van DOTS: (Directly Observed Treatment, Short-course) de meest kosteneffectieve strategie om TBC terug te dringen. Maar al in de jaren was de aandacht van veel epidemiologen al verschoven van infectieziekten naar kanker en andere chronische ziekten. De Amsterdammer dr. W.F. Wassink verrichtte bijvoorbeeld een van de eerste patiënt-controle-onderzoeken waarin het verband tussen roken en longkanker zichtbaar werd. In de jaren 60 en 70 werd aan alle medische faculteiten de epidemiologie van chronische ziekten bestudeerd, meestal populatiegericht. Zo deed Valkenburg vóór zijn benoeming in Rotterdam aan de Leidse Universiteit al onderzoek naar reuma en naar glomerulonefritis als complicatie van streptokokkeninfecties.⁵

In Groningen had prof. Dick Orie met Roelof van der Lende het Vlaardingen-Vlagtwedde-onderzoek opgezet om het voorkomen van obstructieve luchtwegklachten in stedelijk en ruraal gebied met elkaar te vergelijken. Onderzoek, waarmee Bert Hofman al tijdens zijn studie geneeskunde in Groningen in aanraking kwam.¹ Volgens Hofman was het vroege Nederlandse epidemiologisch onderzoek al van hoge kwaliteit. „Het was succesvol, maar onzichtbaar binnen andere vakgroepen.” Vandenbroucke vertelt dat ongeveer in dezelfde tijd Ferd Sturmans in Nijmegen pionierde met epidemiologisch onderzoek in de sociale geneeskunde en Frits de Waard in Utrecht etiologisch onderzoek verrichtte naar borstkanker.

Ook internationaal was het epidemiologisch onderzoek tot in de jaren 80 vooral gericht op populaties. In de loop van de twintigste eeuw had zich in welvarende landen de epidemiologische transitie voorgedaan. Mensen stierven dankzij betere hygiëne en hogere levensstandaarden niet langer aan infectieziekten, maar aan chronische aandoeningen als kanker en hart- en vaatziekten. Na deze verschuiving verlegde ook de epidemiologie haar blik. Begin jaren 50 werden in de Verenigde Staten, Groot-Brittannië en Canada de observationele studies opgezet naar risicofactoren voor hart- en vaatziekten en kanker. Zoals bijvoorbeeld de Framingham Study. Dit cohort van 5208 inwoners van een kleinere stad in Massachusetts bracht veel van de nu vanzelfsprekende risicofactoren voor hart- en

vaatziekten aan het licht.⁶ De bedoeling was dat dit epidemiologische onderzoek preventieve strategieën zou opleveren die toepasbaar zouden zijn voor de algemene bevolking.⁵

De methoden voor dit onderzoek- zowel voor de prospectieve als retrospectieve follow up onderzoeken als het patiënt-controleonderzoek – werden uitgewerkt aan de Schools of Public Health van Harvard en de Johns Hopkins universiteit in de VS en de medical schools van Yale (VS) en McMaster (Canada).⁵

Mervyn en Ezra Susser beschrijven het leidende paradigma van de Angelsaksische epidemiologie in deze na-oorlogse periode als een ‘zwarte doos’: blootstellingen worden gerelateerd aan uitkomsten, zonder noodzaak voor de epidemioloog om de tussenliggende factoren of pathogenetische processen te verklaren. Bij de analyse gaat het om het vaststellen van risicoratio's van blootstelling naar uitkomst op individueel niveau in populaties. De bijbehorende preventieve strategie richt zich op de gevonden risicofactoren en tracht die te modificeren door aanpassingen in leefstijl en omgevingsfactoren.⁷

De eerste Rotterdamse cohorten

Valkenburg maakte ontwikkelingen in de Angelsaksische epidemiologie mee tijdens zijn fellowship aan de School of Public Health van de Ann Arbor universiteit in Michigan (1961-1963). Daar participeerde hij in de Tecumseh Population Health Study, maar bezocht hij ook andere grote cohortstudies die op dat moment in de VS liepen.

Wat hij in de VS had gezien, paste Valkenburg in Rotterdam toe. Bijvoorbeeld in wat hij zelf noemde de ‘exotische epidemiologie’. Deze tak van de epidemiologie vroeg zich af waarom bepaalde ziekten in sommige gebieden veel vaker, of juist minder voorkwamen dan elders. Naar het voorbeeld van infectieziektenepidemiologie was de achterliggende gedachte dat als een ziekte in een bepaald gebied niet voorkwam, er daar een belangrijke oorzakelijke factor afwezig was, of een beschermende factor aanwezig. Zo onderzocht Valkenburg op vijf continenten de incidentie en prevalentie van bijvoorbeeld glomerulonefritis, acuut reuma en reumatoïde artritis. Daarvoor bepaalde hij ook biomarkers in verschillende populaties – zo

als bijvoorbeeld reumafactor, dat bij Afrikanen veel vaker aanwezig bleek, terwijl zij minder artritis hadden.²

Ander vroeg Rotterdams onderzoek was het Asymptomatische Bacteriurie Rotterdam Onderzoek (ABRO), waarbij 20.000 kinderen werden onderzocht op asymptomatische bacteriurie. Veel kinderen met bacteriën in de urine bleken nog niet ontdekte urologische afwijkingen te hebben. Zij werden vervolgens nog lange tijd gevolgd.

Het belangrijkste dat Valkenburg echter voor Rotterdam gedaan heeft, is het opzetten van het Epidemiologisch Preventief Onderzoek Zoetermeer (EPOZ). Niet alleen omdat dit grote cohort uit verschillende wijken in Zoetermeer nieuwe inzichten heeft opgeleverd, maar vooral omdat de Rotterdamse epidemiologie met EPOZ duidelijk de richting van het cohortonderzoek is ingeslagen. Een keuze die in de toekomst zeer vruchtbaar zou blijken, en ook op de korte termijn nuttig was. Bijvoorbeeld omdat jonge artsen als Bert Hofman en Jan Vandenbroucke er hun eerste onderzoekservaring opdeden. Zij promoveerden in 1983 één week na elkaar op respectievelijk een onderzoek naar bloeddruk op de kinderleeftijd en de anticonceptiepil en reumatoïde artritis.²

EPOZ ging in 1975 van start en volgde uiteindelijk 10.000 personen, vooral op het gebied van reumatische aandoeningen, risicofactoren voor hart- en vaatziekten, urineweginfecties en obstructieve luchtwegaandoeningen (CARA).²

Vandenbroucke, nu academiehoogleraar, herinnert zich hoe Valkenburg zichzelf een 'schoenzool-epidemioloog' noemde. „Van Valkenburg leerde je de praktijk van de epidemiologie. Je leerde je zolen te verslijten door huis aan huis aan te bellen, om zo bevolkingsonderzoeken op te zetten.” Met het Zoetermeerse onderzoek heeft Valkenburg volgens Vandenbroucke een model neergezet: dat van het populatie-laboratorium. Bovendien was hij de 'ideale baas': „Valkenburg gaf Hofman en mij de kans om volledig los te gaan in ons wetenschappelijk onderzoek. Hij was ruimdenkend, bereisd. En als je iets goed deed, bazuinde hij dat rond. Ging het mis, dan zei hij dat het zijn fout was.”

Hans Valkenburg

6 februari 1925 – 1 maart 2005

Hans Valkenburg volgde na zijn repatriëring uit Nederlands-Indië in 1946 zijn medische opleiding in Amsterdam, Rotterdam en Utrecht. Hij specialiseerde zich tot internist en promoveerde in Utrecht op nefrologisch onderzoek. Na een Leidse periode waarin hij voor de afdelingen Infectieziekten en Reumatologie onder meer bevolkingsonderzoek opzette naar streptokokkeninfecties en acuut reuma, werd hij eind jaren 60 door Andries Querido gevraagd als epidemioloog voor de nieuwe Medische Faculteit Rotterdam.¹ In 1969 werd hij er benoemd tot hoogleraar. Zijn Rotterdamse leerlingen – nu hoogleraren aan verscheidene universiteiten – spreken nog altijd met veel liefde over hem. „Valkenburg was dé epidemioloog van Nederland. Hij was heel bijzonder”, zegt zijn opvolger Bert Hofman.

1. Vandenbroucke JP, Hofman A, Bouter LM. In memoriam prof.dr. H.A. Valkenburg. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 2005;149(45):2529-30.

Methoden en momentum

Begin jaren 80 was het wetenschappelijke potentieel van de epidemiologie niet langer een geheim van ingewijden. Vandenbroucke vertelt dat in die jaren een stortvloed van cursussen en seminars over de epidemiologie op gang kwam. Steeds over etiologisch of preventief onderzoek naar chronische ziekten in de algemene bevolking. Deze doorbraak kwam niet uit de lucht vallen. De nieuwe generatie epidemiologen was in de jaren ervoor getraind in de VS en in Groot-Brittannië. Bovendien hadden ook de grote collectebusfondsen ontdekt dat epidemiologisch onderzoek kennis opleverde die direct bruikbaar was in de zorg voor patiënten.

Harvard

Wat de internationale connectie betreft was vooral van belang de band die eind jaren 70 ontstond tussen Nederlandse, in casu Rotterdamse epidemiologen en de Harvard Universiteit, waar de van oorsprong natuurkundige Olli Miettinen de methoden van de epidemiologie naar een hoger plan had getild. Een band die voortduurt tot vandaag. Zo doceren zowel Bert Hofman als de Rotterdamse epidemiologe-besliskundige Myriam Hunink tevens aan Harvard.

Dat deze band uitgerekend met Harvard ontstond sprak niet vanzelf. „Johns Hopkins had bijvoorbeeld een grotere School of Public Health”, vertelt Hofman. Koos Lubsen, later de eerste hoogleraar klinische epidemiologie van Nederland (en misschien wel van het vasteland van Europa), was de eerste die in Harvard terecht kwam.

Dat was via een omweg te danken aan opnieuw Querido. Die was naar de Verenigde Staten gegaan, op zoek naar wetenschappelijke talenten om de nieuwe Medische Faculteit Rotterdam te bevolken. Daar haalde hij Nederlandse wetenschappers terug die na de oorlog met de brain drain waren weggetrokken. Een van hen was Paul Hugenholtz. Deze cardioloog, door Querido gevraagd het Rotterdamse Thoraxcentrum op te richten, was in het Children's Hospital in Boston in contact gekomen met Miettinen. Vandaar dat student Lubsen, die via een bijbaan in de computergroep betrokken was geraakt bij het IMIR-onderzoek naar prodromale verschijnselen van het hartinfarct, uitgerekend naar Harvard werd gestuurd om de methoden van de epidemiologie te leren.⁸

„Miettinen had een grote rol”, vertelt Lubsen. Miettinen was Lubsens co-promotor toen die in 1978 doctorerde op het IMIR-onderzoek samen met Emiel van der Does, de latere hoogleraar huisartsgeneeskunde in Rotterdam. Ook zou Miettinen leermeester worden voor een hele rits aan epidemiologen in de dop. Vandenbroucke noemt uit zijn hoofd „Bert Hofman, Bert Brunekreef, Frans Kok... Allemaal waren ze een jaar in Boston.” Was voor velen Valkenburg de meester van het epidemiologische handwerk, van Miettinen leerden ze theorie en methoden van de epidemiologie. „Bij hem leerde ik de conceptuele benadering”, zegt Hofman.

Voor Miettinen zijn epidemiologen bovenal meesters van de methoden van medisch wetenschappelijk onderzoek.⁹ Op dit vlak ligt ook volgens Rick Grobbee, hoogleraar klinische epidemiologie en directeur van het Julius Centrum van de Universiteit Utrecht, zijn bijdrage. „In de eerste generatie waren toch veel houtje-touwtje epidemiologen”, zegt hij. „Je ziet het in de tekstboeken uit die tijd. Er is geen consistente terminologie, geen methodologische diepgang. Op dit vlak heeft Olli Miettinen veel aan de professionalisering van het vak bijgedragen. Hij heeft de principes geordend. Zijn gedachtegoed vormt nog dagelijks een bron van inspiratie.”¹⁰

Koos Lubsen gaat een stapje verder: „Ik was zo onder de indruk van Miettinen omdat hij de geneeskunde tot een exact vak heeft gemaakt. De epidemiologie is als het ware de fysica van de geneeskunde geworden, toepasbaar op tal van geneeskundige vragen, zoals je de fysica kunt toepassen op het maken van een atoombom, maar ook op de ontwikkeling van zonnecellen.”

Hofman noemt naast Miettinen als leermeester ook Geoffrey Rose, cardioloog en in de jaren 80 hoogleraar epidemiologie aan de London School of Hygiene & Tropical Medicine. „Hij is vooral belangrijk voor de plaats van de epidemiologie in de medische wetenschap”, zegt Hofman. Tussen Harvard en Londen waren er volgens Hofman wel accentverschillen. Legde Miettinen zich vooral toe op de verfijning van de methoden van het patiënt-controle onderzoek, Rose benadrukte vooral het belang van cohort- en andere vormen van follow up onderzoek.

Bert Hofman

5 augustus 1951

„Vanaf het begin van mijn studie werd ik aangetrokken door het kwantitatieve redeneren. Vanuit een intuïtief aanvoelen dat kwantificeren vooral belangrijk is om kennis solide te maken.”

Bert Hofman studeerde geneeskunde in Groningen. Met evenveel liefde had hij voor de wiskunde gekozen. Spijt heeft hij niet. „Geneeskunde was een goede beslissing. Ik was geen goed wiskundige geworden.” In 1983 promoveerde hij op een onderzoek over hypertensie aan het Zoetermeerse EPOZ-cohort. Daarna werkte hij enkele jaren aan de Harvard Universiteit, waar hij nog altijd doceert. In 1988 volgde Hofman Hans Valkenburg op als voorzitter van de afdeling Epidemiologie & Biostatistiek van de Erasmus Universiteit en hoogleraar epidemiologie. Sinds 1992 is hij wetenschappelijk directeur van het NIHES.

De stormachtige ontwikkelingen in de epidemiologie – en de afgelopen jaren vooral die in de genetische epidemiologie met de introductie van grootschalige genetische studies – hebben hem in de eerste plaats geleerd ‘dat methodologische dogmatiek nooit op zijn plaats is’. „En op de tweede plaats dat we kennelijk veel minder weten dan we geneigd zijn te denken.”

Momentum

Behalve een expert in *study design* was Rose ook één van de motoren achter de verspreiding van alle nieuwe kennis over epidemiologische metho-

den en technieken in Europa. Bijvoorbeeld door het organiseren van de *Ten Day Teaching Seminars on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention* waar jonge onderzoekers met een epidemiologische inslag uit de hele wereld elkaar leerden kennen.¹

Ook in Nederland werden dergelijke cursussen en bijeenkomsten georganiseerd. Bijvoorbeeld de tweewekse cursussen epidemiologie die werden georganiseerd door de Nederlandse Hartstichting. Daar zag medisch directeur Bart Dekker al in de jaren 70 het belang van epidemiologisch onderzoek. Dankzij de ontdekkingen aan onder meer het Framingham-cohort was in de hart- en vaatziekten de behandeling van risicofactoren en het denken over preventie al sterk ingeslepen.^{8, 11}

Koos Lubsen, net terug uit Harvard, organiseerde de eerste cursussen en trad op als studiebegeleider. De cursussen kenden steeds 25 deelnemers. „Ze werden door de deelnemers als zwaar en moeilijk ervaren. Je was er van 's ochtends negen tot 's avonds elf uur mee bezig. In het weekend tussen de eerste en tweede week organiseerde ik een zeiltocht op het IJsselmeer. Teambuilding heet dat nu. Tijdens dat weekend moest ik altijd wel een aantal mensen overtuigen het niet op te geven. Maar na drie jaar hadden 75 mensen deelgenomen”, vertelt Koos Lubsen.

„Daaruit ontstonden terugkomdagen, discussiegroepjes, uiteindelijk de nucleus voor de epidemiologie in Nederland met mensen als Frans Kok, Bert Hofman, Jan Vandenbroucke om maar een paar namen te noemen”, aldus Lubsen. „Jonge mensen, die door de epidemiologie gegrepen werden”, vertelt ook Vandenbroucke. „Vrijwel iedereen volgde in de jaren 80 cursussen in de epidemiologie.” Vandenbroucke noemt naast de Hartstichting ook het Koningin Wilhelminafonds (tegenwoordig KWF Kankerbestrijding). „Deze collectebusfondsen organiseerden cursussen, financierden onderzoek en richtten ook eigen afdelingen epidemiologie op”, vertelt hij.

De jonge onderzoekers die elkaar op al die cursussen hadden ontmoet, richtten de WEON op, de Werkgroep Epidemiologisch Onderzoek Nederland. In 1986 volgde de oprichting van de Vereniging voor Epidemiologie.

Epidemiologie als dé medische basiswetenschap

De echte doorbraak van de epidemiologie kwam in de tweede helft van de jaren 80. „Toen richtten ineens alle universiteiten een afdeling epidemiologie op”, vertelt Vandenbroucke. De Jonge Turken die hun sporen in de epidemiologie al hadden verdiend waren populair. „Bert Hofman en ik werden overal gevraagd om hoogleraar te worden”, vertelt Vandenbroucke. Een bijzondere ervaring, die werd gedeeld door Koos Lubsen.

De meeste epidemiologieafdelingen werden opgezet als onderdeel van afdelingen Sociale Geneeskunde of Public Health. Daar gedroegen zij zich – in de woorden van Vandenbroucke –als koekoeksjongen. Al snel overvleugelden de epidemiologen hun moederinstituten.

De meest opmerkelijke ontwikkeling was echter niet de kwantitatieve bloei van een populatiegerichte epidemiologie als onderdeel van de public health, maar – meer kwalitatief – de doorbraak naar de kliniek. De benoeming in 1986 van Koos Lubsen als eerste Nederlandse hoogleraar klinische epidemiologie aan het Thoraxcentrum in Rotterdam markeert deze ontwikkeling.

Alweer kwam de inspiratie van de overkant van de Atlantische Oceaan. Daar werd geëxperimenteerd met de toepassing van methoden uit de populatie-epidemiologie om het antwoord te vinden op klinische vragen op het gebied van diagnose, prognose en etiologie.⁵ Zo had David Sackett, geïnspireerd door Alvan Feinstein in respectievelijk 1966 en 1967 aan de New York State University in Buffalo en aan McMaster in Canada klinisch epidemiologische afdelingen opgericht.¹²

De benoeming van Lubsen in 1986 ging met weinig poespas gepaard. ‘Stuur je CV even in’, zeiden ze, ‘voor je benoeming tot hoogleraar’”, vertelt Lubsen. De weg ernaartoe was interessanter. Lubsen had na zijn promotie in 1978 (‘ik kwam in een groot gat terecht’) simpelweg een bordje op zijn deur in het Thoraxcentrum gehangen met de tekst ‘klinische epidemiologie groep’. Lubsen: „Ik had een soort ingenieursbureau voor het opzetten van klinisch en epidemiologisch onderzoek, gaf onderwijs aan arts-assistenten cardiologie en was aanwezig bij de wekelijkse patiëntenbespreking, om zo af en toe beslissingen te becommentariëren in het licht van

beschikbare ‘evidence.’” Een takenpakket dat ook de huidige academische epidemiologen nog bekend in de oren zal klinken.

Ook vertaalde Lubsen, samen met Querido, het boekje ‘Rational Diagnosis and Treatment’ waarin twee Deense artsen basisbegrippen als sensitiviteit en specificiteit uitwerkten.^{13,14} Begrippen die nu in de geneeskundige propedeuse aan bod komen, maar toen nog goeddeels onbekend waren. Het boek gold als literatuur bij een verplichte cursus voor alle arts assistenten in de cardiologie.

Koos Lubsen

13 november 1942

„Richtlijnen zijn alleen goed toe te passen als je ze begrijpt: de ‘typische hartinfarctpatiënt’ bestaat niet. De toepassing is altijd particularistischer dan de grote gemene deler uit onderzoek. Die vertaling, dat is het vakgebied van de dokter.”

Koos Lubsen is een van de eerste Rotterdamse hoogleraren van ‘eigen kweek’. Hij hoorde bij een van de eerste lichten geneeskundestudenten die de Medische Faculteit Rotterdam sinds de oprichting in 1966 bevolkten. Lubsen was overgestapt van een studie werktuigbouwkunde in Delft. Dat kwam hem in Rotterdam op een bijtend commentaar te staan: „Mijnheer, gesjeesde Delftenaren kunnen wij hier niet gebruiken”, werd hem toegevoegd. Via een bijbaan bij de computergroep van de cardiologie rolde hij in het epidemiologisch onderzoek. In 1978 promoveerde Lubsen op het IMIR-onderzoek naar hartinfarcten en een kleine tien jaar later was hij de eerste hoogleraar klinische epidemiologie in Nederland. Echt warm loopt Lubsen nog altijd voor het onderwijs aan medisch studenten. „Dat is cruciaal.”

De hoogleraarbenoeming was een logisch gevolg van Lubsen’s betrokkenheid bij twee voor die tijd grote multicentre maar geheel Nederlandse trials (naar nifedipine en metoprolol bij instabiele angina pectoris, en trombolyse bij myocardinfarct) die werden opgezet vanuit het Interuniversitair Cardiologisch Instituut. Dit werd direct gevolgd door betrokkenheid bij de eerste multicentre trials in Europa. Er ontstond een nauwe samenwerking tussen een aantal cardiologische centra en het vasculaire onderzoeksinstituut in Leuven onder leiding van Marc Verstraete en Desiré Collen voor onderzoek naar de werkzaamheid van stolsel oplossende therapie bij het acute hartinfarct. Het groepje dat Koos Lubsen was begonnen, trad op als data centrum. Daarnaast was er nauwe betrokkenheid bij enkele trials

over de preventie van plotse dood met middelen die het hartritme normaliseren. In Nederland kwam in dezelfde tijd het Stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek van 1985 van de grond, een tegendraads financieringsprogramma, geïnitieerd door opnieuw Querido en bekostigd door de ministeries van Onderwijs en Wetenschappen en van Volksgezondheid. Het was bedoeld om het in Nederland achtergebleven patiëntgebonden onderzoek naar een hoger plan te tillen op basis van de initiatieven die inmiddels op verschillende plaatsen waren genomen.¹⁵

De discipline geneeskunde

In 1987 verscheen in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde het artikel 'De discipline geneeskunde' waarin Querido de beweegredenen voor zijn keuzes in het Stimuleringsprogramma verklaart.¹⁶ Het stuk markeert de centrale plaats die de epidemiologie in het medisch wetenschappelijk onderzoek in Nederland zou gaan innemen.

Querido presenteert de geneeskunde in zijn essay als een zelfstandig kennisgebied met een eigen methodologie. Dat was niet zo vanzelfsprekend als het nu wellicht lijkt. Eerder werd de geneeskunde gezien als toepassing van wetenschapsgebieden als de anatomie, fysiologie, microbiologie, maar ook de biochemie en biofysica. Deze 'levenswetenschappen' werden – en worden deels nog steeds – gezien als de 'basiswetenschappen' van de geneeskunde. Querido noemt de geneeskunde, met zijn focus op de zieke mens, een zelfstandige discipline. Een eigen kennisgebied dus, met eigen vraagstellingen rond preventie en genezing van ziekte en verbetering van zorg. Met als methode – of basiswetenschap – de 'moderne epidemiologie'.¹⁶

Vergeleken met de traditionele (infectieziekten)epidemiologie bestudeert deze 'moderne' of 'klinische' epidemiologie in de ogen van Querido niet alleen de 'verbreiding en frequentie' van ziekten, maar ook de factoren die het beloop ervan beïnvloeden. Deze koppeling tussen het optreden en de determinanten van ziekten in de definitie van epidemiologie ontleende Querido weer aan de inaugurele rede van (en waarschijnlijk vele gesprekken met) Koos Lubsen. Die omschreef het studieobject van de epidemiologie in navolging van Miettinen als 'de functionele relatie tussen het optreden van ziekte enerzijds en de determinanten daarvan anderzijds'.¹⁶

Lubsen zegt het nu zo: „Hét basisvak van de geneeskunde is de epidemiologie. Die biedt de methoden en technieken. Nog steeds zijn sommigen hier nog niet echt aan toe. Anatomie en fysiologie worden nog gezien als basisvakken”, voor Lubsen teken dat het voor velen nog moeilijk is de Cartesiaanse blik op het menselijk lichaam (‘als een zak vol schroefjes en moertjes’) op te geven.

Niet alle huidige epidemiologen zullen het eens zijn met Querido als hij de klinische epidemiologie gelijkstelt met een epidemiologie die het voorkomen van ziekten bestudeert in samenhang met determinanten. Dit verband tussen determinant en ziekte-uitkomst is immers evengoed fundamenteel voor de populatie-epidemiologie.

Sackett had aan de andere kant eind jaren zestig een wel zeer ‘hands on’-benadering: Hij definieerde de klinische epidemiologie als de toepassing, door een arts die betrokken is bij de directe patiëntenzorg, van epidemiologische en biostatistische methoden op de bestudering van diagnostische en therapeutische processen om zo een verbetering van de gezondheid te bewerkstelligen.¹²

Maar ook de huidige epidemiologen leggen eigen accenten. Vandenbroucke preciseert de klinische epidemiologie als een epidemiologie die als populatie niet de algemene bevolking, maar een patiënten- of ziekenhuispopulatie kiest. „In de klinische epidemiologie verlaat je de wijk en de straat en kijk je bijvoorbeeld naar patiënten in een ziekenhuis met derdelijnsproblematiek. Je gebruikt de algemene epidemiologische principes op je eigen populatie”, aldus de Academiehoogleraar.

Voor Grobbee, in 1993 de eerste hoogleraar klinische epidemiologie binnen de afdeling Epidemiologie aan de Erasmus Universiteit, bepaalt niet de populatie maar de vraagstelling of een onderzoek binnen de klinische epidemiologie valt. „Bij klinische epidemiologie gaat het om vragen met een direct patiëntenbelang. Of het nu gaat om de diagnostiek, de prognose of de therapie.” Grobbee zet de klinische epidemiologie, met haar patiëntgeoriënteerde vragen, vooral tegenover etiologisch epidemiologisch onderzoek, dat zoekt naar de oorzaken van ziekten. Deze ideeën vormden recent de basis voor het internationale handboek *Clinical Epidemiology* dat hij schreef samen met de eveneens in Rotterdam opgeleide Utrechtse hoogleraar Arno Hoes.¹⁷

Het succes van een methode hangt niet alleen af van de kwaliteit ervan. Ook acceptatie door de gevestigde orde is cruciaal. Dat zegt ook Rick Grobbee: „In Nederland heeft de kliniek de epidemiologie omarmd”, zegt hij. „En dat is uniek.” Volgens hem is het in Utrecht bijvoorbeeld aan gezaghebbende klinici en onderzoekers als Jan van Gijn, Geert Blijham en toenmalig UMC directeur Gerlach Cerfontaine te danken dat de epidemiologie er in het Julius Centrum zo’n prominente plaats heeft veroverd.

De omarming van de methoden van de epidemiologie door de kliniek kwam niet uit de lucht vallen. Vandenbroucke beschrijft hoe de epidemiologische methode tegemoetkwam aan de noden van de kliniek. Onder druk van de toenemende technische mogelijkheden en de stijging van de kosten van de gezondheidszorg groeide daar de behoefte aan bewijzen voor de werkzaamheid van behandelingen.⁵

Ook Lubsen herinnert zich een omslag in het denken. „Plotseling ontstond het idee dat het ziekenfonds alleen behandelingen moest vergoeden als bewezen was dat ze werkten.” Als parallelle ontwikkeling noemt hij de steeds hogere eisen die werden gesteld voordat geneesmiddelen op de markt worden toegelaten. Twee ontwikkelingen, die de opkomst van de randomized controlled trial (RCT) in de hand werkten. Ontwikkelingen die los stonden van Querido’s oorspronkelijke interesse in de epidemiologie. „Die vraag om evaluatie is een andere dan waar Querido in geïnteresseerd was”, zegt Lubsen. „Hem ging het om het pathofysiologisch *begrijpen* van ziekte.” Een oriëntatie op de etiologie die zeker in de Rotterdamse epidemiologie zou doorwerken in veel onderzoek aan de grote populatiecohorten die daar werden opgezet.

Uitbouwen en professionaliseren

Het succes van het epidemiologisch onderzoek bracht niet alleen de (budgettaire) mogelijkheid, maar ook de noodzaak voor professionalisering van het epidemiologisch onderwijs met zich mee. Die noodzaak ondervond Rick Grobbee aan den lijve. Hij studeerde geneeskunde aan de universiteit Utrecht eind jaren 70. „In de opleiding was toen weinig wetenschap. Het was heel ‘hands on’”, zegt hij. Toen Grobbee na zijn afstuderen in 1983 een jaar moest wachten op een opleidingsplaats interne geneeskunde belandde hij bij Valkenburg en Hofman om te werken aan

een onderzoek over hypertensie. Aan epidemiologisch onderwijs had Nederland toen nog weinig te bieden. „Je ging eens een uurtje zitten met Vandenbroucke over een kruistabel”, zegt Grobbee. En dat was het dan.

Jan P. Vandenbroucke

8 maart 1950

„Ik houd van het vermogen van de epidemiologie om in grote lijnen te denken, en getalsmatig te onderbouwen. Het is met grote borstelstreken nadenken.”

Jan P. Vandenbroucke studeerde geneeskunde in zijn geboortestad Leuven, waar hij werd gegrepen door een keuzevak epidemiologie. Na zijn specialisatie in de interne geneeskunde belandde hij in Boston waar hij epidemiologie studeerde. En daarna via de Nederlandse Hartstichting in 1980 in Rotterdam. Daar promoveerde hij in 1983 op onderzoek naar de beschermende werking van de anticonceptiepil bij reumatische artritis. In 1986 werd hij aangesteld als hoogleraar klinische epidemiologie binnen de afdeling interne geneeskunde in Leiden, om zich te richten op de toepassing van epidemiologische methoden bij etiologisch en pathofysiologisch onderzoek in de derde lijn.

Daar verrichtte hij samen met Frits Rosendaal ook het patiënt-controleonderzoek naar genetische achtergronden van trombose, dat een nieuwe stollingsfactor aan het licht bracht: Factor V Leiden. Sinds 2006 is Vandenbroucke Academiehoogleraar. Hij is co-auteur van de ‘Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology’ (STROBE) richtlijnen. Het nadenken over zijn vak en het uitdragen ervan heeft nog altijd zijn passie: „De kern van de epidemiologie is de methode. De rest is toepassing. Ons grootste genot bestaat erin deze methoden te propageren.”

Samen met de hoogleraren Paul van der Maas (Public Health) en Jan van Bemmelen (Medische Informatica) stond Hofman daarom in 1992 aan de wieg van het NIHES, het Netherlands Institute for Health Sciences. Grobbee was er de eerste programmadirecteur van de klinische epidemiologie. Promovendi verdiepen aan deze internationale, interfacultaire onderzoeksschool hun epidemiologische kennis, geneeskundestudenten van de Erasmus Universiteit kunnen er een epidemiologische Master halen. Speerpunten van NIHES zijn algemene, klinische en genetische epidemiologie. Tegelijk met de formalisering van het onderwijs werd ook de registratie van epidemiologen geregeld via de Vereniging voor Epidemiologie.

Het onderwijs brengt ons bij een laatste ontwikkeling binnen de geneeskunde die de bloei van de epidemiologie helpt verklaren: de opkomst van

het probleemgestuurde onderwijs en de ‘evidence based medicine’ die de wereld veroverden vanuit – opnieuw – de Canadese McMaster universiteit. Met het probleemgestuurde onderwijs doordesemt het epidemiologisch denken de geneeskunde vanuit de basis. „Als je het geneeskundig denken laat beginnen met een probleem, en vervolgens zoekt naar de invloeden daarop, dan bedrijf je eigenlijk al epidemiologie”, zegt Grobbee.

Het probleemgeoriënteerde onderwijs veroverde in de jaren 90 alle medische faculteiten. Overal liep men er tegenaan dat het bestaande curriculum, met de nadruk op de biomedische basiswetenschappen, studenten niet goed voorbereidde op de beroepspraktijk. Zoals ook de exponentieel groeiende biomedische kennis van pathofysiologische mechanismen niet één op één vertaald kon worden naar de spreekkamer. „Zo kon je in mijn studietijd vanuit het pathofysiologisch denken precies beredeneren waarom lidocaïne bij een bepaald type hartritmestoornis een goede behandeling zou zijn”, vertelt Grobbee. „Om vervolgens in een trial te ontdekken dat patiënten die lidocaïne kregen vaker ventrikelfibrilleren ontwikkelden en overleden.”

Grobbee bedoelt maar: Om het denken in termen van kansen en het kwantificeren daarvan op basis van medisch onderzoek zoals dat is geaccumuleerd in de ‘evidence based medicine’ kun je als clinicus niet heen. „Ook als orthodox pathofysiologisch clinicus kun je daar niet tegen zijn”, zegt hij. Behalve een stimulans voor meer klinisch epidemiologisch onderzoek, bracht de stroming van evidence based medicine ook de methoden van medisch onderzoek op een hoger plan. „Tijdschriften stelden veel hogere eisen aan de methoden van een studie”, zegt Grobbee. „De epidemiologie werd daardoor ook voor veel andere onderzoekers een onmisbaar station.”

Volgens Koos Lubsen brengt de vraag naar meer bewijs voor medisch handelen ook de vraag naar meer (klinisch) epidemiologisch onderzoek met zich mee. „De noodzaak om de moloch van de evidence based medicine tevreden te stellen, creëert een eigen vraag.”

Grobbee en Lubsen zien beiden met gemengde gevoelens dat de evidence based medicine de geneeskunde ook schijnbaar transparanter heeft gemaakt. Bijvoorbeeld voor de overheid en andere financiers. Lubsen: „Transparantie en verantwoording juich ik toe. Maar ik ben geen voorstander van de grote rol die wordt geclaimd door mensen die zich bezig

houden met 'systematic reviews' en meta-analyses, maar nog nooit een patiënt hebben gezien, zelfs geen geneeskunde hebben gestudeerd. Je moet de link blijven leggen, tussen de pathofysiologie, de epidemiologie én de spreekkamer."

Richtlijnen op basis van dergelijke 'systematic reviews' zijn volgens Lubsen alleen goed toe te passen 'op de patiënt die voor je zit' als je ze echt begrijpt. Lubsen: „Die toepassing is altijd particularistischer dan de grote gemene deler uit onderzoek. Die vertaling, dat is het vakgebied van de dokter. Daar zouden verzekeraars en zorgmanagers zich eigenlijk niet mee moeten bemoeien."

Nederland was – waarschijnlijk mede dankzij de sterke epidemiologische traditie – één van de 'early adopters' toen evidence based medicine in de jaren 90 doorbrak. Bijvoorbeeld met een hoofdartikel in de *British Medical Journal*¹⁸, eigen 'evidence based' tijdschriften en Cochrane reviews.

Niet zonder leedvermaak signaleert David Sackett in een terugblik dat de opkomst van de klinische epidemiologie deels ten koste ging van de populatie-epidemiologie.¹² Kopstukken van de traditionele, sociaal geneeskundig georiënteerde Angelsaksische epidemiologie kunnen aan de andere kant eloquent fulmineren tegen de 'teloorgang' van de ware epidemiologie. Die moet bijvoorbeeld in de ogen van Neil Pearce gericht blijven op populaties, politieke en economische factoren bij elk onderzoek betrekken, en heeft als doel de preventie van ziekten in populaties, ofwel verbetering van de volksgezondheid.¹⁹

„In de Angelsaksische epidemiologie is een echte scheiding der geesten geweest tussen de klinische en populatiegerichte epidemiologie", zegt Rick Grobbee. Een scheiding der geesten die zich in Nederland niet zo duidelijk heeft voorgedaan. Geen van de geïnterviewden ziet althans de noodzaak om de epidemiologie als onderdeel van de sociale geneeskunde scherp af te grenzen van de epidemiologie ten dienste van de klinische geneeskunde. Al was het maar omdat welbeschouwd de latere klinisch epidemiologen en populatie-epidemiologen voorkwamen uit dezelfde groep enthousiastelingen die sinds de jaren 70 en 80 bouwde aan een nieuwe benadering van het medisch wetenschappelijk onderzoek.

Het meer etiologisch geïnteresseerde, populatiegerichte epidemiologisch onderzoek bleef in Nederland – met name in Rotterdam – een sterke stroming.

Bijvoorbeeld rond de grote cohorten waarop de Rotterdamse epidemiologie zich ook na het EPOZ-onderzoek heeft toegelegd. Hofman vertelt hoe vanaf 1985 de voorbereidingen begonnen voor het ERGO-onderzoek onder aanvankelijk 10.000 Ommoordse 55-plussers. In zijn bijdrage aan de vorige jubileumuitgave van de Epidemiologie aan de Erasmus Universiteit zette Hofman zijn prioriteiten neer.²

Onder zijn leiding zou de epidemiologie in Rotterdam zich organiseren rond ziekten – en dus niet primair rond de factoren die op die ziekten van invloed zijn, determinanten. Deze ziekten zouden een grote ziektelast moeten vertegenwoordigen, klinisch relevant zijn, en toegankelijk voor een epidemiologische benadering. Vervolgens zou zowel bij de keuze van diagnostische hulpmiddelen als van te onderzoeken determinanten worden aangesloten bij de laatste ontwikkelingen in de kliniek en in de biomedische laboratoriumwetenschappen. Hofman beschreef de nauwe samenwerking met de kliniek toen al als manier om het ‘artificiële onderscheid’ tussen de populatie-epidemiologie en haar klinische zusterdiscipline op te heffen.²

De strategische keuzes van Hofman zijn terug te zien in de opzet van ERGO, of zoals het cohort in de internationale literatuur is gaan heten, de Rotterdam Study. De focus ligt op vier groepen chronische ziekten: hart- en vaatziekten, neurologische aandoeningen (dementie, de ziekte van Parkinson), aandoeningen van het bewegingsapparaat (artrose, osteoporose) en oogziekten. Naar epidemiologische maatstaven werden geavanceerdere diagnostische instrumenten ingezet om een overvloed aan data te verzamelen.

„In die beginjaren ging álle formatie, alle mankracht, ál het geld naar ERGO”, zegt Hofman. En dat leverde ook het een en ander op. „Nu na 20 jaar zijn er meer dan 1000 publicaties geweest, en zo’n 100 proefschriften verschenen. Bovendien is ERGO een van de sleutelcohorten voor de genomics: het onderzoek van de genetische epidemiologie dat vanaf de jaren 90 een hoge vlucht zou nemen. Het leverde onder meer in 1994 de ontdekking op dat bepaalde varianten van het apolipoproteïne E-gen samenhangen met een verhoogd risico op dementie.²⁰

In 2007 nam de Rotterdam Study het initiatief voor de oprichting van het CHARGE-consortium: een samenwerkingsverband van vijf populatiecohorten (de andere vier in de VS) die samen groot genoeg zijn om op basis van Genome Wide Association Studies valide uitspraken te doen over genetische determinanten van complexe ziekten.²¹

De samenwerking met genetici is één van de manieren waarop al in de jaren 90 nauwe aansluiting werd gezocht bij ontwikkelingen in de biomedische wetenschappen. De samenwerking met farmacologen is een ander voorbeeld. Vanaf de jaren 70 (met onder meer de ontdekking van vaginaal adenocarcinoom bij 'DES-dochters' dankzij een patiënt-controleonderzoek) was duidelijk dat epidemiologische methoden van cruciaal belang konden zijn bij het opsporen van zeldzame of lang latente bijwerkingen van geneesmiddelen. Dat leidde in 1991 tot de oprichting van een farmaco-epidemiologische eenheid binnen de afdeling Epidemiologie aan de Erasmus Universiteit. In 2001 werd Bruno Stricker daar benoemd als eerste Nederlandse hoogleraar farmaco-epidemiologie.

De samenwerking met de kliniek aan de andere kant, zou verder worden uitgebouwd in het jongste Rotterdamse cohort: Generation R. Dit is een cohort van 10.000 kinderen die al vóór hun geboorte tussen 2002 en 2006 werden geïncludeerd en gevolgd. Het gebruik van *state of the art* diagnostiek is in dit cohort nog verder doorgevoerd, zeker als het gaat om beeldvormende technieken. Het is tegelijk een voorbeeld van developmental epidemiology, de wetenschap die zoekt naar verbanden tussen (chronische) ziekten op de volwassen leeftijd en determinanten uit eerdere – zelfs prenatale – levensfasen.²² Programmaleider Vincent Jaddoe vertelt over de nauwe betrokkenheid van de klinieken van Erasmus MC Sophia en het Erasmus MC: „Dertig afdelingen van het Erasmus MC participeren intensief”, aldus Jaddoe.

Zo is de epidemiologie in Nederland betrokken bij een aantal speerpunten van de (bio)medische research. Niet in de laatste plaats vanwege die cohorten. „Met een goed cohort heb je goud in handen”, zegt Hofman. „Je wordt pas serieus genomen als blijkt dat je met resultaten komt die worden gepubliceerd in de beste bladen.” En die resultaten waren er. „Van de top-25 meest geciteerde Nederlandse onderzoekers zijn er zes gelieerd aan ERGO”, aldus Hofman. „Bovendien maakt het je tot op zekere hoogte

onafhankelijk van de grillen van de mode in de faculteit als je zelf ook een trend zet.”

Dankzij de sterke persoonlijke banden en betrokkenheid van zowel de kliniek als de biomedische basiswetenschappen, ook bij de populatie-epidemiologie, is het vakgebied in Nederland niet in elkaar bestrijdende kampen uiteengevallen. Voor Hofman is dat eigenlijk ook inhoudelijk vanzelfsprekend. De belangrijkste ontdekkingen van de epidemiologie zijn in zijn ogen even relevant voor de sociale als voor de klinische geneeskunde. „Als het gaat om de grote bijdragen van de epidemiologie, dan valt dat onderscheid weg”, zegt hij. Zo wordt het etiologisch georiënteerde onderzoek aan het ERGO-cohort vooral in klinische bladen veel geciteerd.

Rick Grobbee

24 maart 1957

Rick Grobbee studeerde geneeskunde in Utrecht. In afwachting van zijn opleidingsplaats voor de interne geneeskunde solliciteerde hij naar een tijdelijke onderzoeksbaan aan de Erasmus Universiteit. „De afdeling epidemiologie zei me toen nog niet zo veel. Maar bij Valkenburg en Hofman had ik een genoeglijk gesprek over het doen van onderzoek”, vertelt Grobbee. Van het één kwam het ander. Tijdens de compensatiedagen van zijn eerste jaren als assistent in opleiding tot internist werkte hij aan zijn proefschrift over zout en hypertensie en in 1986 promoveerde hij. Uiteindelijk moest Grobbee toch kiezen tussen de interne geneeskunde en de epidemiologie. In 1993 werd hij benoemd tot hoogleraar klinische epidemiologie in Rotterdam. Drie jaar later werd hij door Universiteit Utrecht gevraagd om het Julius Centrum op te richten. Daarvan is hij sindsdien voorzitter en hoogleraar klinische epidemiologie. ‘Epidemiologisch denken zit diep in mij verankerd, het kan geen toeval zijn dat ik hier ben uitgekomen.’

„Sterker nog”, zegt Hofman: „Ik ben er – met Querido – een groot voorstander van om de epidemiologie te beschouwen als basiswetenschap voor zowel de klinische als de sociale geneeskunde. Het is de kracht van de epidemiologie om juist de integratie van die twee vakgebieden te helpen bewerkstelligen. Dat is óók een bijdrage van de epidemiologie. Het heel houden van de geneeskunde.”

Referenties

1. Interview prof.dr. A. Hofman 2009.
2. Valkenburg HA, Hofman A. *Een kwart eeuw Hippocratische epidemiologie – 25 jaar epidemiologie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam*. Utrecht: Bunge; 1995.
3. Interview Dr. V.W. Jaddoe 2009.
4. van Lieburg MJ. *Vijf eeuwen medisch onderwijs, onderzoek en patiëntenzorg in Rotterdam – Het Erasmus MC in historisch perspectief*. Rotterdam: Erasmus publishing; 2003.
5. Vandenbroucke JP. De opkomst van medische statistiek en epidemiologie in het klinisch wetenschappelijk onderzoek van de afgelopen eeuw. *NTvG* 1999; 143(52):2625-8.
6. Oppenheimer G. Becoming the Framingham Study 1947-1950. *The American Journal of Public Health* 2005;95(4):602-10.
7. Susser M, Susser E. Choosing a Future for Epidemiology – I. Eras and Paradigms. *American Journal of Public Health* 1996;86(5):668-73.
8. Interview prof. dr. J. Lubsen 2009.
9. Miettinen OS. Epidemiology: Quo Vadis? *European Journal of Epidemiology* 2004;19:713.
10. Grobbee DE, Miettinen OS. Clinical epidemiology introduction to the discipline. *Neth J Med* 1995; 7;47(1):2-5.
11. Interview prof. dr. J. Vandenbroucke 2009.
12. Sackett DL. Clinical epidemiology: what, who, and whither. *J Clin Epidemiol* 2002; 12//;55(12):1161-6.
13. Wulff HR, Gotzsche PC. *Rational Diagnosis and Treatment: evidence based clinical decision making*. 1976.
14. Wulff HR. *Principes van klinisch denken en handelen*. Utrecht: Boh, Scheltema en Holkema; 1980.
15. Van Es JC. *Een halve eeuw huisartsgeneeskunde. Van ambacht naar professie*. Houten; 2006.
16. Querido A. De 'discipline geneeskunde' en de nieuwe prioriteiten, weergegeven in het Stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek 1985. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 1987;131(7):278-84.
17. Grobbee DE, Hoes AW. *Clinical epidemiology. Principles, methods and applications for clinical research*. Boston: Jones & Bartlett; 2009.
18. Sackett DL, Rosenberg WL, Muir Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *British Medical Journal* 1996; 312:71-2.
19. Pearce N. Traditional Epidemiology, Modern Epidemiology, and Public Health. *The American Journal of Public Health* 1996;86(5):678-83.

20. Duijn CMv, Knijff P, Cruts M, Wehnert A, Havekes LM, Hofman A. Apolipoprotein E E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nature Genetics* 1994;7:74-8.
21. www.chargeconsortium.com. Accessed 16 augustus, 2009.
22. Kuh D, Ben-Schlomo Y. *A life course approach to chronic disease epidemiology*. Oxford; 2004.

Epidemiologisch onderzoek in vier thema's

Genetische epidemiologie

Farmaco-epidemiologie

Neuro-epidemiologie

Levensloopepidemiologie

Van genetische epidemiologie naar ‘public health genomics’

„De genetica heeft de epidemiologie uit het slop gehaald”, zegt Cock van Duijn. „In de jaren negentig zagen de peetvaders van de epidemiologie – onder wie Ken Rothman en Sander Greenland, de grenzen van de epidemiologie snel naderen.¹ Trichopoulos meende dat de epidemiologie op weg was om op korte termijn een luis in de pels van de maatschappij te worden.¹ Op dit moment domineren de genetisch epidemiologische studies de belangrijke wetenschappelijke bladen: Nature, Science, Nature Genetics.”

Sinds 2001 is Van Duijn hoogleraar genetische epidemiologie aan de Erasmus Universiteit. Nog steeds vindt zij haar eigen gebied één van de spannendste van de epidemiologie.

Oud is het wetenschapsgebied van de genetische epidemiologie niet. In een overzichtsartikel traceren Beaty en Khoury het begin ervan naar 1954. Toen verscheen het boek *Human Heredity* van James Neel en William Schull. Zij vonden dat de epidemiologie en de genetica niet zonder elkaars onderzoeksstrategieën konden. Zeker bij het bestuderen van veel voorkomende ziekten als kanker, diabetes, en hartziekten waarin zowel genetische als omgevingsfactoren tot uitdrukking komen.²

In Rotterdam was er vanaf het begin van de afdeling Epidemiologie al interesse voor genetische factoren. „Hans Valkenburg was al geïnteresseerd in de genetica”, zegt Van Duijn. Hij onderzocht bijvoorbeeld HLA-variaties in samenhang met onder meer botziekten, reuma, multiple sclerose. „Valkenburg gaf mij een ander boek van Neel, waarin die beschreef wat de ontrafeling van het DNA door Watson en Crick betekende voor de epidemiologie”, vertelt de hoogleraar.

Natuurlijk waren de stormachtige ontwikkelingen in de moleculaire genetica een belangrijke motor voor de groei van de genetische epidemiologie. Zonder kennis van het DNA (1953), en sinds 2001 van het gehele menselijke genoom, zou een afdeling genetische epidemiologie niet veel te doen hebben. Omgekeerd waren de grote databestanden van het epidemiologische cohortonderzoek, met gegevens over gezondheid, risicofactoren en ziekte van groot belang voor het ontrafelen van de genetica van complexe

ziekten. „Die grote databestanden spelen een belangrijke rol in het ontdekken van nieuwe genen”, zegt Van Duijn. „De laatste schakels waren de genetische statistiek en de genetische epidemiologie, die de twee ingrediënten voor succes bijeenmengen.”

Dat juist in Rotterdam begin jaren 90 een vakgroep genetische epidemiologie werd opgezet, had verder te maken met de sterke onderzoeksgroep klinische genetica die er al was. „Dat was en is één van de beste groepen in de klinische genetica in Nederland”, zegt Van Duijn.

Taboe

Eind jaren 80 van de 20^e eeuw was de tijd rijp voor genetisch epidemiologisch onderzoek naar complexe ziekten in Rotterdam. „De genetica kwam los van de aangeboren afwijkingen. Tot in de jaren 80 was er een ban op onderzoek naar de genetische basis van veel voorkomende ziekten, met name aandoeningen die op oudere leeftijd optreden. Men ging ervan uit dat mensen er niets aan hebben om te weten wat hen boven het hoofd hangt”, zegt Van Duijn. En dus werd er ook nauwelijks onderzoek naar gedaan. Uitzonderingen waren er maar weinig: erfelijke tumoren en neurologische ziekten als de ziekte van Huntington.

Dat taboe verdween volgens Van Duijn om twee redenen. Als eerste noemt zij het Human Genome Project. Door de transparante opzet van dat project, waarbij de media actief betrokken werden en het publiek zo veel mogelijk aan de hand werd meegenomen, verdween veel van de griezigheid van het onderwerp.

De tweede belangrijke factor was de hogere opleidingsgraad in de hele maatschappij. „Mensen konden de genetica beter begrijpen en de impact op waarde schatten”, aldus Van Duijn. „Aan de ene kant was er in toenemende mate het besef dat in iedere familie wel een of meerdere ziektes lijken te clusteren. Aan de andere kant groeide ook het besef dat we niet willoos zijn overgeleverd aan onze genen. Veel dragers van een erfelijke afwijking worden niet ziek: voor complexe aandoeningen is de kans verhoogd, maar dat betekent geenszins dat iedere drager de ziekte ontwikkelt. Ook is preventie mogelijk.”

De volgende stap was dat ook ziektegerichte groepen zich met de genetica gingen bezighouden. „Als eerste de interne geneeskunde, met onderzoek naar genetische factoren bij osteoporose, diabetes, artrose. Later ook de neurologie, met onderzoek naar de aanleg voor dementie en beroertes.”

Succes

De Rotterdamse groep boekte al vroeg succes bij het onderzoek naar dementie. Samen met de Universitaire Instelling Antwerpen vond ze een afwijking in het gen dat voor het amyloid eiwit codeert. Dat eiwit slaat bij de ziekte van Alzheimer neer in het brein en veroorzaakt zo een deel van de cognitieve achteruitgang. Deze zeldzame genafwijking die in Rotterdam en Antwerpen werd gevonden, leidt tot hersenbloedingen of dementie.

Bovendien ontdekten Van Duijn en haar medewerkers dat een veel voorkomende variatie in het apolipoproteïne ε-gen (APOE) samenhangt met vroege dementie.³ Zij beschreven de relatie tussen APOE en de kans op dementie en hart- en vaatziekten in de loop van het leven. Van de blanke populatie draagt 17% tenminste één exemplaar van variant nummer 4 (APOE*4) van dit gen, dat codeert voor een eiwit dat is betrokken bij de opslag en het vervoer van vetten in de hersenen en in het bloed.⁴

De ontdekking van APOE*4 was om verschillende redenen een doorbraak. Eerder gevonden mutaties veroorzaakten zeldzame vormen van dementie. Dat is anders bij APOE, dat bij eenderde tot de helft van de Alzheimerpatiënten een rol zou kunnen spelen.⁵ APOE*4 verhoogt het risico op de ziekte van Alzheimer met een factor 1,5 tot 2,5. Maar de aanwezigheid van één of twee APOE*4 allelen is dus niet noodzakelijk, noch voldoende om de ziekte van Alzheimer te ontwikkelen. Daarvoor is de invloed van méér genen of omgevingsfactoren nodig.⁴

Complexe ziekten

Het is duidelijk dat dit type genetische epidemiologie andere gegevens oplevert dan de deterministische erfelijkheidsleer waarin de aanwezigheid van één of twee allelen van een foute versie van een gen (mutatie) automatisch leidt tot ziekte met een duidelijk overervingspatroon. Wie bijvoorbeeld de Huntington-gen variant met de fatale DNA-herhalingen erft van maar één ouder, krijgt de ziekte vrijwel zeker. De kans dat een kind het gen

van één van de ouders erft, is 50%. Niet meer en niet minder. Er is sprake van perfecte randomisatie.

Aanvankelijk dacht men dat veel voorkomende, chronische ziekten als diabetes type II en hart- en vaatziekten worden veroorzaakt door een beperkt aantal mutaties, alle met een hoog risico. Dat blijkt niet te kloppen. De succesvolle onderzoeken laten zien dat de oorsprong van de meeste chronische ziekten complex is. Ziekten zijn vermoedelijk het resultaat van een samenspel van omgevingsfactoren en veel verschillende risicoverhogende en beschermende genen, met ieder een klein effect.⁶

Dat maakt onderzoek naar dergelijke genen kostbaar, omdat zeer grote groepen proefpersonen nodig zijn om met zekerheid een bepaalde genvariantie als (deel van de) oorzaak aan te wijzen. „Zelfs het Rotterdamse ERGO-cohort is dan soms een paar maatjes te klein”, zegt Van Duijn: „Met name als je je wilt richten op de aanwezigheid of afwezigheid van ziekten. Grote groepen patiënten kun je beter via ziekenhuizen opsporen.”

Vandaar dat de Rotterdamse onderzoeksgroep zich heeft toegelegd op onderzoek naar kwantificeerbare kenmerken die iedereen heeft, zoals bloeddruk en het suiker- en vetgehalte in het bloed. Sinds 2008 kunnen dit soort gegevens in Genome Wide Association Studies worden gerelateerd aan miljoenen genvarianties. Hierbij werkt het ERGO-cohort met andere studies samen in het CHARGE-consortium. Met ruim 29.000 deelnemers bleek dat dit jaar bijvoorbeeld groot genoeg om 11 bloeddrukgenen op het spoor te komen.⁷ In een ander consortium, ENGAGE, werden genetische varianten opgespoord die samenhangen met het vetgehalte in het bloed.⁸

Snelle technische ontwikkelingen

De methoden voor dit soort onderzoeken zijn snel veranderd. „Dankzij de ontrafeling van het menselijk genoom in 2001, het beschikbaar komen van de HapMap-kaart van genvarianties in 2005 en de ontwikkeling van de micro-arraytechniek kunnen we nu binnen enkele maanden honderduizenden genetische varianten testen, verspreid over het hele genoom”, vertelt Van Duijn. Een enorm verschil met de jaren 90: „Voor het onderzoek naar APOE*4-gen waren we maanden bezig met het karakteriseren van twee varianten in één gen.” De genetisch-epidemiologen concentreerden zich destijds op ‘kandidaat-genen. „Uit de beschikbare kennis van de pa-

thofysiologie van een ziekte werd bedacht welk gen van belang kon zijn. Patiënt-controle onderzoek kon dit vermoeden vervolgens bevestigen. De E4 variant van het APOE gen kwam bijvoorbeeld veel vaker voor bij mensen mét Alzheimer dan bij controlepersonen zonder de ziekte.”

Tegenwoordig worden honderdduizenden genvarianten getest in Genome-Wide Association Studies (GWAS). Voor 5000 personen is dat een kwestie van maanden. „Als bepaalde varianten vaker voorkomen bij mensen mét een ziekte dan bij mensen zonder, wijst dat op betrokkenheid van een nabijliggend gen”, legt Van Duijn uit. Een meer complexe hypothese vooraf is daarvoor niet nodig.

Sterker nog: Geregeld worden zo genen ontdekt waarvan de betrokkenheid bij een bepaalde ziekte een totale verrassing is. Zo blijkt bijvoorbeeld (uit een deels Rotterdamse GWAS) een variant in een melatoninereceptor geassocieerd met verhoogde bloed-glucosewaarden.⁹

Zo wordt de hypothesevorming omgekeerd: Betrokkenheid van voorheen onverdachte genen kan wijzen op oorzaken van ziekten waar we nog niet aan hadden gedacht. Daar kunnen biomedische wetenschappers vervolgens weer mee aan de slag in het laboratorium.⁶

Public health genomics

De grote belofte van deze nieuwe onderzoeksmethoden die in één keer variaties in het hele genoom in kaart kunnen brengen, ligt echter niet alleen bij het opsporen van genen en nieuwe ziektemechanismen.

Van Duijn zelf stelt dat er eigenlijk twee soorten vragen belangrijk zijn in de populatie genetica: die naar verklarende en naar voorspellende factoren. „Ten eerste zoeken we naar varianten die de kans op ziekte verhogen”, zegt ze. Dat is het gebied van de genetische epidemiologie. Het is een beetje een *wild west* van de epidemiologie, waarin alles geoorloofd is – het onderzoek is zeer robuust. „Ten tweede proberen we aan de hand van erfelijke factoren te voorspellen wie ziek wordt, en wie niet.” Het antwoord op deze vraag moet komen van zorgvuldig afgebakende representatieve onderzoeken en ligt op het gebied van de public health genomics.

Het onderscheid tussen verklaren en voorspellen lijkt triviaal, maar dat is het niet. „Het voorspellen van ziekte bij individuen is veel moeilijker”, zegt Van Duijn. Ze zet de paus in om haar punt te verduidelijken. „Iedereen weet dat de paus een man is”, zegt Van Duijn. Als je een man bent is het risico dat je paus wordt oneindig veel groter dan wanneer je een vrouw bent. „Geslacht bepaalt voor 100% de kans dat iemand paus wordt, maar toch is het verdraaid lastig aan te wijzen welke man in de toekomst paus wordt.”

Meer in termen van gezondheid en ziekte: 50% van de Alzheimer patiënten dragen de APOE*4 variant. Maar lang niet alle gendragers ontwikkelen dementie. De vraag hoe je erachter kunt komen welke gendrager de ziekte van Alzheimer krijgt, ligt volgens Van Duijn op het gebied waar de genetische epidemiologie de public health genomics kruist. „Daarin combineren we de kennis van de genetica met die van de klinische epidemiologie en de klinische besliskunde”, vertelt Van Duijn.

Het zou natuurlijk prachtig zijn als bijvoorbeeld alleen de dikke mensen die ziek zullen worden van hun overgewicht op dieet hoeven. Of wanneer alleen de mensen bij wie een verhoogde bloeddruk daadwerkelijk tot cardiovasculaire complicaties zal leiden, medicijnen zullen krijgen. Maar hoewel sommige commerciële bureaus al dure genetische testen aanbieden, is het nog lang niet zo ver. In een recent overzichtsartikel rekenen Van Duijn en haar collega Cecile Janssens voor dat zelfs genetische profielen die veel risicogenen tegelijk testen, mogelijk niet méér zullen zeggen dan de risicofactoren (overgewicht, bloeddruk, cholesterol, roken) die we allemaal al kennen.⁶

Toch denkt Van Duijn niet dat de genetische epidemiologie een voorbijgaande mode zal zijn. „We hebben de volgende uitdagingen alweer helder in het vizier. Maar je ziet vaak een slingerbeweging. Je zult vast zien dat over enkele jaren omgevingsfactoren meer in de belangstelling zullen staan”, zegt zij. „Maar omdat wij de blauwdruk van het leven bestuderen, zal de genetica altijd een basis van de epidemiologie blijven.”

Referenties

1. Tauber G. Epidemiology faces its limits – the search for subtle links between diet, lifestyle, or environmental factors and disease is an unending source of fear – but often yields little certainty. *Science* 1995; 14 July;269:164-9.

2. Beaty TH, Khoury MJ. Interface of Genetics and Epidemiology. *Epidemiologic Reviews* 2000;22(1):120-5.
3. Duijn CMv, Knijff Pd, Cruts M, Wehnert A, Havekes LM, Hofman A. Apolipoprotein E E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nature Genetics* 1994;7:74-8.
4. Dekker MCJ, Van Duijn CM. Prospects of genetic epidemiology in the 21st century. *European Journal of Epidemiology* 2003;18:607-16.
5. Slooter AJC, Van Duijn CM. Genetic epidemiology of Alzheimer disease. *Epidemiologic Reviews* 1997;19(1):107-19.
6. Janssens ACJW, Van Duijn CM. Genome-based prediction of common diseases: Advances and prospects. *Human Molecular Genetics* 2008;17(2):R166-73.
7. Levy D, et.al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nature Genetics* 2009;41(6):677-87.
8. Aulchenko YA, Ripatti S, Lindqvist I, Boomsma D, Heid IM, Pramstaller PP, et al. Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts. *Nature Genetics* 2009;41(1):47-55.
9. Prosenko I, et.al. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nature Genetics* 2009;41(1):77-81.

Farmaco-epidemiologie

‘De introductie van een nieuw geneesmiddel is in feite een medisch experiment op grote schaal.’

Deze stelling, in verschillende bewoordingen voor het voetlicht gebracht door Bruno Stricker, hoogleraar aan het Erasmus Medisch Centrum, geeft eigenlijk in een notendop het nut en de noodzaak aan van zijn vakgebied: de farmaco-epidemiologie.¹⁻³

Natuurlijk doorlopen nieuwe medicijnen een lang traject van onderzoeken op proefdieren en mensen voordat ze worden toegelaten. Toch is dat geen garantie dat ze voor iedereen veilig zijn. Voor schade die pas lang na inname van het nieuwe medicijn optreedt, duren de onderzoeken te kort. Voor zeldzame bijwerkingen werken de toelatingsonderzoeken met te kleine groepen proefpersonen. Bovendien zijn die proefpersonen meestal gezonder dan de mensen die in het echt de medicijnen zullen gebruiken. In de meeste trials hebben de proefpersonen liefst maar één ziekte, de ziekte waar het betreffende medicijn heilzaam op moet uitwerken. In het echt slikken patiënten vaak meerdere medicijnen voor meerdere (vaak chronische) ziekten. Ook zijn zwangeren, kinderen en ouderen maar zelden proefpersonen.²

Zo komt het dus dat ernstige, zeldzame of sluipende bijwerkingen en wisselwerkingen tussen medicijnen veelal pas na de introductie worden ontdekt.

Bijwerkingen

Zo is de farmaco-epidemiologie als apart discipline ontstaan. Toen Stricker in 1991 bij het Erasmus MC begon met farmaco-epidemiologie was hij een van de eerste onderzoekers op dit terrein in Nederland. „Het is begonnen met de bijwerkingen. Vóór die tijd bestond het vak nog helemaal niet”, zegt Stricker. „Lange tijd is het aan fabrikanten overgelaten of medicijnen in de handel werden gebracht”, vertelt hij. Er werden van overheidswege nauwelijks eisen gesteld aan de veiligheid of werkzaamheid. Tot er in de jaren 50 en 60 incidenteel dingen mis begonnen te gaan met geneesmiddelen. „Zoals bijvoorbeeld met softenon”, zegt Stricker.

Softenon (stofnaam: thalidomide) werd in 1957 in Duitsland op de markt gebracht als slaapmiddel. Overigens zonder dat proeven in dieren of mensen aanwijzingen hadden opgeleverd voor deze werking.⁴ De fabrikant van het middel negeerde meldingen dat het middel een pijnlijke neuritis kon veroorzaken en de stof veroverde de markt in 46 landen, onder 37 namen. Alleen de Verenigde Staten werden nagenoeg gevrijwaard, omdat de fabrikant in de registratieaanvraag aan de Food and Drugs Administration (FDA) niet had gemeld dat thalidomide was geassocieerd met neuritis. Het registratieproces werd door een koppige FDA-ambtenaar vertraagd.

Tot november 1961, toen tegelijk een Duitse kinderarts (Widukind Lenz) en een Australische obstetricus (William McBride) in gezaghebbende tijdschriften artikelen publiceerden over een veel ernstiger bijwerking. Vrouwen die thalidomide slikten tijdens de zwangerschap hadden grote kans op een kind met ernstige misvormingen aan of zelfs afwezigheid van ledematen. Slechts één tablet tussen de 20^{ste} en 39^{ste} dag van de zwangerschap kon voldoende zijn. Ruim 10.000 misvormde kinderen werden geboren.^{4, 5 5}

„Na deze affaire kwam er al vrij snel wetgeving”, zegt Stricker. Geneesmiddelen mochten pas in de handel komen na toetsing van de werkzaamheid en veiligheid. „Toch kan nog altijd een relatief kleine groep personen onverwachte bijwerkingen ervaren”, aldus de hoogleraar. Daarvoor werden farmacovigilantiesystemen opgezet. Bijwerkingen kunnen in alle ontwikkelde landen worden gemeld aan instanties zoals in Nederland aan het LAREB. „Maar niet alle bijwerkingen worden herkend of gemeld”, zegt Stricker. Vooral als bijwerkingen optreden in de vorm van vage klachten of ziektebeelden die veel voorkomen, zoals bijvoorbeeld hoofdpijn, kan het moeilijk zijn ze aan het geneesmiddel toe te schrijven. Ook wanneer de bijwerking niet te onderscheiden is van de ziekte die wordt behandeld – zoals bij ritmestoornissen door anti-arrhythmica – kan dat lastig zijn.²

„Daarom zijn voor de opsporing en vervolgens de verificatie van bijwerkingen epidemiologische technieken nodig”, zegt Stricker. „En die maakten juist in die tijd een sterke ontwikkeling door.” Van case-reports en –series tot cohort-studies en case-control studies: alle epidemiologische *study-designs* hebben hun eigen waarde in de farmaco-epidemiologie. „Daarbij hielp het in Nederland enorm dat apotheken de middelen die zij afleveren in de computer zetten, zodat er grote databestanden beschikbaar zijn.”

Werkzaamheid

Toch gaat het bij de farmaco-epidemiologie lang niet alleen (meer) om onbedoelde bijwerkingen. Stricker: „Dat bepaalt ook de waarde van het ERGO-cohort, met sinds 2008 bijna 15.000 deelnemers. Van hen is niet alleen het medicijngebruik vastgelegd, maar ook veel gedetailleerder naar de effecten ervan gekeken. Naar bijwerkingen, maar ook naar de gewenste effecten.”

Dat klinkt wellicht vreemd voor wie heeft geleerd dat de therapeutische werking van medicijnen het best kan worden vastgesteld in een randomised controlled trial (RCT), een studie-opzet van vooral de klinische epidemiologie. Toch kunnen ook observationele studies volgens Stricker (en anderen) bijdragen aan kennis over de werkzaamheid van geneesmiddelen.⁶ „Zo kunnen we in het ERGO-cohort terugzien of bloeddruk- en cholesterolverlagers ook daadwerkelijk dat effect hebben bij een populatie die vaak niet voor trials in aanmerking komt. Trials testen geneesmiddelen vaak in een sterk geselecteerde groep van relatief gezonde personen terwijl in de werkelijkheid veel medicijnen worden gebruikt door mensen met meerdere aandoeningen. In ERGO kun je dan ook bestuderen of je dat geneesmiddeleffect ook bij hen terugziet in het aantal hartinfarcten en CVA's”, zegt Stricker.

Ook bijwerkingen konden in het ERGO-cohort worden aangetoond. Zo spreekt nu vanzelf dat NSAIDs niet mogen worden voorgeschreven bij hartfalen. Het verband werd gelegd in het ERGO-cohort.⁷ Ook bleek bijvoorbeeld dat hooggedoseerde corticosteroiden het risico op boezemfibrilleren verhogen.⁸

Het ERGO-cohort leverde opmerkelijk genoeg ook kennis op over een derde categorie geneesmiddeleffecten: naast de therapeutische effecten en de onbedoelde bijwerkingen hebben sommige middelen ook onbedoelde gunstige werkingen. Zo leverde analyse van het gebruik van antihypertensiva en NSAIDs de suggestie op dat beide klassen geneesmiddelen een beschermend effect hadden op de ontwikkeling van dementie. Thiazide-diuretica bleken te beschermen tegen heupfracturen, en statines zijn geassocieerd met een lager risico op osteoporotische wervelfracturen.⁸

Farmacogenetica

Naast de noodzaak om de veiligheid van geneesmiddelen beter te waarborgen en de beschikbaarheid van epidemiologische methoden om de risico's op te sporen en te kwantificeren speelden bij de ontwikkeling van de farmaco-epidemiologie steeds ook technische ontwikkelingen een belangrijke rol. „Je moet het geluk hebben dat de techniek je een handje helpt. In de jaren 80 waren dat de computers en de grote databestanden”, zegt Stricker. „Nu zijn het de nieuwe ontwikkelingen in de genetica.”

Natuurlijk speelden genetische factoren altijd al een rol. Bij het optreden van zeldzame bijwerkingen, of juist bij het optreden of uitblijven van het therapeutisch effect. „Het ene genetische profiel zorgt voor een betere reactie op een geneesmiddel dan het andere”, zegt Stricker. „De farmacogenetica zal een belangrijke rol spelen bij het ontdekken van die profielen.”

Veel van de genetische variatie in de reactie op geneesmiddelen is te verklaren door verschillen in metabolisme. Genen voor de verschillende cytochroom P450 leverenzymen bepalen hoe snel en op welke wijze farmaca worden omgezet in werkzame, toxische of gemakkelijk te elimineren metabolieten. „Zo onderzoeken wij bijvoorbeeld wat de rol is van bepaalde genetische variaties van transporteiwitten bij de reactie op middelen tegen diabetes mellitus. Of welke variaties in cytochroom P450 genen de kans verhogen om bij het gebruik van antistollingsmiddelen door te schieten”, vertelt hij.

Naast deze variatie in de farmacokinetiek is ook voorstelbaar dat er genetische verschillen zijn die de uitwerking van geneesmiddelen op het lichaam – de farmacodynamiek – beïnvloeden. Dus door genetisch bepaalde veranderingen in de vorm of aanwezigheid van receptoren waarop geneesmiddelen aangrijpen. Ook genen die coderen voor eiwitten die betrokken zijn bij een van de stappen in de pathofysiologie van een bepaalde aandoening kunnen de reactie op geneesmiddelen beïnvloeden.⁹

Omgekeerd kunnen zo ook door de (bij)werkingen van bepaalde geneesmiddelen risicofactoren aan het licht komen. Zo waren er aanwijzingen dat geneesmiddelen die de QT-tijd verlengen – en daarmee de elektrofyysiologie van het hart beïnvloeden – geassocieerd waren met een verhoogd risico op een plotse hartdood. Onderzoek aan het ERGO-cohort bracht vervolgens aan het licht dat (ook een genetisch bepaalde) verlenging van de QT-tijd inderdaad gepaard gaat met plotse hartdood.

De belofte van de farmacogenetica is groot. Als duidelijk is wie het meest zal profiteren van de therapeutische werking van geneesmiddelen – en het minste nadeel zal ondervinden van bijwerkingen – wordt het mogelijk om therapieën op het individu toe te snijden. „Trials behandelen mensen als een homogene populatie”, zegt Stricker: „Maar mensen zijn verschillend.” *Personalized medicine* is hét buzzword van de farmacogenetica. Toch ligt zo’n persoonlijk therapieplan nog niet binnen handbereik. Zelfs niet voor genvariëaties die bekend zijn, en bijvoorbeeld het risico op een doorgeschoten antistollingsbehandeling bepalen. „Deze kennis moet de weg naar de kliniek nog vinden”, zegt Stricker. „Bovendien zijn er nog verdere evaluaties nodig: onderzoek naar de vraag of de baten van zo’n aanpak opwegen tegen de kosten ervan. We zijn dus nog wel even bezig...”

Referenties

1. Stricker BHC, Herings RMC, Bakker A, Valkenburg HA, Sturmans F. Farmacomorbiditeitskoppeling: een potentieel instrument voor ‘post-marketing surveillance’. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 1990;134(39):1886-9.
2. Stricker BHC, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *British Medical Journal* 2001;329:44-7.
3. Stricker BHC. Geneesmiddelenbewaking: over spookschepen en Russische roulette. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 2002;146(27):1258-60.
4. Silverman WA. The Schizophrenic Career of a „Monster Drug”. *Pediatrics* 2002;110:404-6.
5. Daemrich A. A tale of two experts: Thalidomide and political engagement in the United States and West Germany. *Social History of Medicine* 2002;15(1):137-58.
6. Klungel OH, Martens AP, Psaty BM, Grobbee DE, Sullivan SD, Stricker BHC, et al. Methods to assess intended effects of drug treatment in observational studies are reviewed. *Journal of Clinical Epidemiology* 2004;57:1223-31.
7. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BHC. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure. *Archives of Internal Medicine* 2002;162:265-70.
8. Hofman A, Breteler MBB, Van Duijn CM, Janssen HLA, Krestin GP, Kuipers E, et al. The Rotterdam Study: 2010 objectives and design update. *European Journal of Epidemiology* 2009;24:553-72.
9. Maitland-van der Zee A.H., Klungel OH, Stricker BHC, Verschuren WMM, Kastelein JJP, Leufkens HGM, et al. Genetic polymorphisms: importance for response to HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 2002;163:213-22.

Neuro-epidemiologie

Waarom krijgt de ene mens wel een beroerte, of last van dementie of de ziekte van Parkinson, en de ander niet? Waarin verschillen die groepen van elkaar, en wat zegt dat over de oorzaak van deze ziekten. Deze klassieke epidemiologische vragen zijn het uitgangspunt van de neuro-epidemiologie aan de Erasmus Universiteit. Het gebied van prof. dr. Monique Breteler.

De centrale vragen van de neuro-epidemiologie zijn niet één twee drie te beantwoorden. Cerebrovasculaire en neurodegeneratieve ziekten geven pas laat in het ziekteproces symptomen. Om de onderliggende ziekteprocessen op het spoor te komen is het dus van belang om (schijnbaar) kerngezonde mensen jarenlang te volgen. We weten immers nog niet wie wel en wie niet getroffen zal worden.

Het is dan ook niet toevallig dat Breteler vanaf het begin betrokken was bij de opzet en uitvoering van het ERGO-onderzoek, of, zoals het cohort van inmiddels 15.000 middelbare en oudere inwoners van Rotterdam-Ommoord in de Angelsaksische literatuur is gaan heten: de Rotterdam Study. Een prospectief cohortonderzoek dat al sinds 1990 loopt en een schat aan data heeft verzameld. „Wij kijken naar veranderingen in de hersenen met het ouder worden”, zegt Breteler.

Dat bedoelt Breteler, sinds 2003 hoogleraar neuro-epidemiologie binnen de afdeling epidemiologie van de Erasmus Universiteit vrij letterlijk. Vanaf het begin zijn in het ERGO-onderzoek (destijds) geavanceerde beeldvormende technieken ingezet om die veranderingen in het brein zichtbaar te maken. „Van de eerste deelnemers van het ERGO-cohort werden er 100 ook geïncludeerd in een MRI-studie van het brein”, vertelt Breteler. „Dat was toen een heel grote studie.”

In 1995 werd de MRI op grotere schaal ingezet, in de Rotterdam Scan Study, met 562 deelnemers uit het ERGO-cohort en 514 uit een andere studie. „Dat leverde zoveel informatie op, dat we het onderzoek op nog grotere schaal wilden herhalen en uitbreiden”, aldus de hoogleraar. In samenwerking met de afdeling radiologie van het Erasmus MC werd daarop de MRI ingezet om alle 10.000 nog levende deelnemers van ERGO in beeld te brengen.

Zowel het langdurig volgen van grote groepen mensen als de moderne beeldvorming zijn van cruciaal belang voor de neuro-epidemiologie. „Wij zijn geïnteresseerd in de oorzaken van ziekten. In de etiologie”, zegt Breteler. Neem dementie. Breteler: „Waarschijnlijk heeft dementie een veelvoud van oorzaken. Als mensen eenmaal dement zijn, is het moeilijk uit te maken wat de primaire oorzaak was, die het proces in gang zette. Met beeldvorming komen we veranderingen in de hersenen op jongere leeftijd, dichterbij de bron, op het spoor.”

Dat bleek eigenlijk al bij de eerste honderd ERGO-deelnemers wier brein in beeld werd gebracht. „Toen al zagen we bij allerlei mensen die nog helemaal geen symptomen hadden tekenen van kleine hersenbeschadigingen, vooral witte stofafwijkingen of infarcten.” De witte stofafwijkingen en de stille infarcten bleken wel een marker voor onderliggend vaatlijden en bleken geassocieerd met een verhoogd risico op beroerten en dementie.² Met de veel geavanceerdere MRI-technieken van nu zijn ook andere afwijkingen zichtbaar te maken, zoals *microbleeds*: beschadigingen van de kleinste vaten in de hersenen die zichtbaar zijn door de neerslag van ijzer.³

Op deze manier heeft het ERGO-onderzoek duidelijk gemaakt dat vasculaire risicofactoren sterk bijdragen aan dementie. En dan niet alleen dementie van het vasculaire type, maar ook aan de ziekte van Alzheimer. „Voorheen werden vasculaire en neurodegeneratieve ziekten beschouwd als werelden apart. De Rotterdam Study heeft aan dit begrip veel bijgedragen”, zegt Breteler. „Zo geeft ERGO richting aan internationaal onderzoek.”

Het is overigens niet zo dat cerebrovasculaire aandoeningen en dementie vaak samen voorkomen omdat ze nu eenmaal beiden passen bij een hoge leeftijd. Dan zou immers het statistische verband tussen de twee verdwijnen na correctie voor leeftijd. Evenmin zijn beide ziekten het gevolg van dezelfde oorzaak – bijvoorbeeld gegeneraliseerde atherosclerose. Het ERGO-onderzoek maakt juist duidelijk dat de ene ziekte – infarcten en bloedingen in de hersenen – bijdraagt aan het ontstaan van de andere: dementie.

Maar naast vasculaire zijn er voor dementie ook inflammatoire risicofactoren. Zo was het gebruik van ontstekingsremmende pijnstillers (NSAIDs) in het ERGO-cohort geassocieerd met een lagere kans op dementie.⁴ Verhoging van ontstekingswitten als α -antichymotrypsine en

interleukine-6 bracht aan de andere kant weer een hogere kans op dementie met zich mee.

Ook voor de ziekte van Parkinson werd dit verband met ontstekingsprocessen onderzocht. Maar voor deze ziekte kon er geen inverse relatie worden aangetoond tussen het gebruik van NSAIDs en het optreden van de ziekte. Nog altijd zijn de enige risicofactoren voor de ziekte van Parkinson die uit alle onderzoeken consistent naar voren komen de leeftijd (hoe hoger, hoe groter de kans), rookgedrag (hoe meer sigaretten, hoe lager de kans), en oxidatieve stress (hoe meer, hoe hoger de kans).⁵ Overigens is hiermee nog niet gezegd dat deze verbanden ook causaal zijn. ERGO levert niet alleen kennis op waarmee – achteraf – de oorzaak van ziekte valt aan te wijzen. Kennis van de risicofactoren en de presymptomatische veranderingen in het brein maken ook duidelijk welke mensen het meeste risico lopen. „Witte stof afwijkingen en matige atrofie komen bij veel mensen voor. Toch kunnen we daarmee het onderscheid maken tussen mensen die écht gezond zijn, en fitte mensen die onderliggend lijden hebben en een verhoogd risico lopen.”

Zodra het mogelijk is om te zien wie het meest risico loopt, wordt het ook eenvoudiger om preventieve maatregelen preciezer te richten. „Zo kunnen wij hopelijk gerichter interveniëren”, zegt Breteler.

Beroertes, dementie en de ziekte van Parkinson treffen vooral ouderen. Het werk van Breteler en anderen aan het ERGO-cohort – dat begon als een 55+-cohort – worden door anderen soms gezien als voorbeeld voor een ‘epidemiologie van de veroudering’.⁶ Met de focus op de hoge leeftijd is het onderzoek van Breteler eigenlijk het spiegelbeeld van het onderzoek van GenerationR, dat het prilste begin van het leven onder de loep neemt. „Wij willen wel meer toe naar zo’n *life course approach*”, zegt Breteler. „Wij willen mensen al van jongere leeftijd af gaan volgen.” Sinds 2005 includeert ERGO bijvoorbeeld Ommoord-bewoners vanaf 45 jaar. „Bij hen zien wij al verschillen die *tracken* naar ziekteprocessen die 15 jaar later pas echt tot uiting komen.”

In zekere zin ontstaat een *life course approach* bijna automatisch als een cohort maar lang genoeg loopt. Toch zijn er haken en ogen, zegt Breteler. „De *microbleeds* die we nu zien, konden we in 1995 nog niet in beeld brengen. Van een aantal vraagstellingen, die de inbreng van nieuwe tech-

nische ontwikkelingen vergen, is de *follow up* dus korter.” Aan de andere kant: „Van de 8000 mensen met wie het onderzoek in 1990 begon, zijn er inmiddels 1000 dement geworden. Van hen hebben wij veel factoren goed in kaart kunnen brengen.”

De vooruitzichten voor de neuro-epidemiologie zijn volgens Breteler gunstig. „De toekomst is hier”, zegt zij: „Veel is al in gang gezet.” Breteler wil vooral toe naar een vroege detectie van aandoeningen. „Een verschuiving van het onderzoek aan klinische beelden naar de onderliggende pathologie.” Daarbij moet meer dan in het verleden rekening gehouden worden met de complexiteit van veel neurologische aandoeningen. „We gaan van het bestuderen van enkele risicofactoren naar een multicausaal, samenhangend complex van dergelijke factoren. Of eigenlijk: van markers naar risicoprofielen.”

Dergelijke risicoprofielen moeten helpen om patiënten vroeg in het ziekteproces te detecteren. Daarvoor zal het – in het geval van dementie – waarschijnlijk nodig zijn om afwijkingen bij beeldvorming van het brein te combineren met markers in het serum (‘Als een zwangerschapstest, maar dan voor dementie’) én met gedragskenmerken en genetische profielen.

Referenties:

1. Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH, Hofman A.. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 1994;44(7):1246-52.
2. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348(13):1215-22.
3. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. Microbleed study group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009;8(2):165-74.
4. in t' Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, Stijnen T, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001;345(21):1515-21.
5. de Lau L, Breteler MBB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2006;5:525-35.
6. Brenner H, Arndt V. Epidemiology in aging research. *Exp Gerontol* 2004; May; 39(5):679-86.

Levensloopepidemiologie: Generation R

Komen overgewicht, hoge bloeddruk, diabetes, hart- en vaatziekten voort uit ongunstige omstandigheden in de baarmoeder en op de vroege kinderleeftijd?

„Het onderzoek aan Generation R is spannend en uniek.” Het enthousiasme van projectleider Vincent Jaddoe is aanstekelijk. De multidisciplinaire samenwerking met 30 afdelingen van het Erasmus MC, de geavanceerde diagnostiek, de sterke link met de stad Rotterdam en niet in de laatste plaats de centrale vraagstelling achter het jonge cohort maken het een boeiend project: Vinden chronische ziekten op volwassen leeftijd hun oorzaak (deels) tijdens de groei van een kind in de baarmoeder en vlak daarna?

Als het antwoord klip en klaar was, was er geen onderzoek meer nodig. Keihard bewijs voor een verband is er nog niet. Althans, niet in overvloed. De aanwijzingen die er zijn, zijn aan de andere kant zo sterk, dat de ‘developmental’ of ‘life course epidemiology’ is uitgegroeid tot een apart onderzoeksgebied.

Foetale oorsprong van chronische ziekten

Een van de pioniers van dit gebied is de Britse prof. David Barker, die zijn naam heeft geleend aan de ‘Barker hypothese’: de stelling dat chronische ziekten op middelbare leeftijd hun oorzaak vinden in de omstandigheden van de foetus. Met als achterliggende biologische hypothese dat (risicofactoren voor) chronische ziekten worden geprogrammeerd tijdens een kritische periode van groei in de pre- en neonatale periode.¹

Barker lanceerde zijn hypothese in de jaren 80. Hij zag bijvoorbeeld hoe de sterfte aan hart- en vaatziekten begon te dalen, zonder dat de leefstijl van de bevolking meetbaar verbeterde. Ook zag hij dat rantsoenering van voeding in Engeland en Wales in de Tweede Wereldoorlog niet had geleid tot een afname van het aantal hartinfarcten. Redenen om vragen te stellen bij de gangbare opvatting dat overvloed en welvaart en de bijbehorende leefstijlfactoren de opkomst van hart- en vaatziekten afdoende konden verklaren.²

Barker bestudeerde gegevens over de geografische spreiding van mortaliteit aan hart- en vaatziekten in Groot-Brittannië. De mortaliteit bleek het hoogst in de armste gebieden – exit ‘welvaartziekte’. Later koppelde hij gegevens over de mortaliteit van beroerten, hartinfarcten en COPD (toen nog ‘chronische bronchitis’) van de vroege jaren zeventig aan neo- en post-neonatale sterftcijfers uit 1911-1925. Daarbij bleek de huidige mortaliteit samen te hangen met de kindersterfte 50 tot 60 jaar geleden.² Omdat een laag geboortegewicht en prematuriteit de belangrijkste risicofactoren zijn voor neonatale sterfte, dacht hij dat factoren in de baarmoeder of rond de geboorte een rol spelen bij de ontwikkeling van ziekten vele decennia later.

Een bekende Nederlandse invalshoek voor onderzoek naar de gevolgen van ondervoeding bij de moeder is het onderzoek naar de gevolgen van de Hongerwinter. Painter en Roseboom schrijven in een overzichtsartikel dat kinderen die tijdens of vlak na de Hongerwinter werden geboren inderdaad een groter risico lopen op chronische ziekten.³ Ook Rotterdamse epidemiologen waren al langer geïnteresseerd in vroege oorzaken van latere ziekten. In de jaren 80 en 90 deden zowel Bert Hofman als Rick Grobbee onderzoek naar de vroege oorzaken van hypertensie.⁴⁻⁶

Barkers onderzoek kreeg veel aandacht, maar ook veel methodologische kritiek. Zo was er in zijn retrospectieve onderzoek het probleem van ‘loss to follow up’: in verschillende onderzoeken kon slechts 5 tot 10% van het oorspronkelijke geboortecohort worden getraceerd. Epidemiologen raakten verdeeld in ‘believers’ en ‘non-believers’⁷, een verre van wetenschappelijke situatie waar een groeiend aantal studies een einde probeerde te maken.

Levensloopepidemiologie

In 1997 verzamelden Diana Kuh en Yoav Ben-Schlomo het beschikbare onderzoek in de eerste editie van hun boek *A life course approach to chronic disease epidemiology*, waarvan in 2004 een geheel gereviseerde uitgave verscheen.¹

Kuh en Schlomo verbreedden de onderzoeksvraag. Was Barker nog op zoek naar de ‘foetale oorsprong van volwassen ziekten’, Kuh en Ben-Schlomo definiëren ‘life course epidemiology’ als de studie van biologische, gedragsmatige en psychosociale langetermijnprocessen die gezondheid en ziekterisico op volwassen leeftijd verbinden met fysieke of sociale bloot-

stellingen tijdens zwangerschap, kinderleeftijd, adolescentie en de vroeg volwassen leeftijd of in vorige generaties.¹

Het gaat hen dus niet alleen om biologische processen, maar ook om sociale en psychologische. En niet alleen om de periode die een foetus in de baarmoeder doorbrengt, maar ook om de tijd ervoor en erna. Deze verbreding van de onderzoeksvraag was niet zonder reden. Een laag geboortegewicht hangt bijvoorbeeld samen met de lage sociaaleconomische status van de ouders en deels met schadelijke leefstijlfactoren zoals roken en drinken tijdens de zwangerschap. En sociaaleconomische status hangt evengoed samen met ongunstige leefstijlfactoren op volwassen leeftijd.

Bovendien presenteren Kuh en Ben-Schlomo verschillende modellen voor invloeden uit vroege levensfasen op latere. Naast Barkers model van 'kritische perioden' beschrijven zij ook het model van cumulatieve blootstelling over de levensloop. In dit model van cumulatieve blootstelling is ruimte voor de invloed voor bijvoorbeeld de clustering van risicofactoren voor chronische ziekten. Bijvoorbeeld rond sociaaleconomische status of chronologisch, als een keten van elkaar uitlokkende risicofactoren (een 'chain of risk').¹

Biologische en sociale processen beïnvloeden elkaar op een manier die met de gangbare statistische technieken moeilijk te ontwarren is. Het is immers niet altijd mogelijk om voor potentiële confounders te corrigeren, bijvoorbeeld als ze deel uitmaken van een causale keten.⁸ Jaddoe geeft het voorbeeld van het mogelijk effect van maternale ondervoeding. Als een suboptimaal dieet van de moeder daadwerkelijk leidt tot groeivertraging van de foetus en ziekten van haar kind op volwassen leeftijd, verdwijnt een statistisch verband tussen deze variabelen na correctie voor sociaaleconomische omstandigheden. Als het dieet van de moeder tenminste, zoals te verwachten, samenhangt met haar sociaal economische status.⁷ Het probleem van al dan niet reële confounding is maar één van de vele methodologische problemen in de life course epidemiology die samenhangen met de complexiteit van causale relaties en de lange en variabele indicatie- en latentietijd.¹ De oplossing voor deze methodologische problemen ligt deels in de 'study design', de opzet van epidemiologische studies. De vroege retrospectieve studies hadden als voordeel dat ze konden uitgaan van bestaande dataverzamelingen en zo relatief snel en tegen weinig kosten resultaat opleverden. Nadeel was echter dat die data niet precies voor

deze onderzoeksvraag waren verzameld – en dat deels ook niet konden zijn. Gedetailleerde metingen van de groei van een foetus waren in de jaren 20 nog niet te verrichten.

Generation R

Een prospectief cohortonderzoek heeft die bezwaren veel minder. En daarmee zijn we terug bij Generation R. Want dat is met de prospectieve opzet, de gedetailleerde meting van onder meer prenatale groeiparameters en de lange follow up, expliciet bedoeld om deze valkuilen te vermijden. „Veel mensen die het epidemiologisch onderzoek niet goed kennen, denken dat wij alleen maar eenvoudige associaties kunnen aantonen”, zegt Jaddoe. „Terwijl wij juist met heel geavanceerde methoden kijken naar gedetailleerde mechanismen die leiden tot ziekte.”

In Generation R is de vraagstelling ook breder dan die naar de oorzaak van hart- en vaatziekten waar de *life course epidemiology* mee begon. Zo wordt niet alleen gekeken naar de ontwikkeling van het hart en de nieren, maar ook naar invloed van de omstandigheden in de baarmoeder op het latere gedrag van het kind. Ook is een biobank aan het cohort gekoppeld, zodat genetisch onderzoek (genome wide association studies) kan worden verricht. „Daarbij kijken we bijvoorbeeld naar welke variaties in het genetisch materiaal kunnen leiden tot astma”, aldus Jaddoe. Bij het onderzoek zijn daarom niet alleen epidemiologen en kinderartsen, maar ook psychiaters, psychologen, bewegingswetenschappers en andere specialisten betrokken.

Die betrokkenheid is er voor de lange termijn. De kinderen in het cohort zullen immers worden gevolgd tot ze volwassen zijn. Het was dan ook aanvankelijk niet gemakkelijk om Generation R van de grond te krijgen. „Het heeft lang geduurd voordat iedereen het eens was dat dit een goed project was.” Uiteindelijk werden de eerste aanstaande moeders in 2001 geïnccludeerd. Het laatste Generation R-kind werd vervolgens in januari 2006 geboren. In totaal zijn 9778 moeders en hun kinderen in het onderzoek geïnccludeerd: „Meer dan 60% van de kinderen die in die periode werden geboren doet mee”, vertelt Jaddoe. En het project doet er alles aan om de ouders bij het onderzoek betrokken te houden.

Jaddoe: „We hebben een sterke link met Rotterdam. De stad is ons laboratorium. We rijden met Generation R-autootjes als we op huisbezoek gaan. Scholen, de GGD, de ziekenhuizen van de stad zijn betrokken bij het onderzoek. En vooral doen we er alles aan om het onderzoek leuk te houden voor de deelnemers.” Bijvoorbeeld met cadeautjes en kortingsbonnen, nieuwsbrieven, een ijsje voor de deelnemertjes.

Eerste resultaten

Drie jaar na de includering van de laatste deelnemer zijn inmiddels elf onderzoekers gepromoveerd op Generation R en 80 publicaties geplaatst in wetenschappelijke tijdschriften. „En dat is uiteraard nog maar het begin”, zegt Jaddoe. Hij noemt verschillende belangrijke resultaten uit die lijst.

Sommige promovendi onderzochten vooral de effecten van foetale groeiachterstand. Bero Verburg maakte bijvoorbeeld zeer gedetailleerde echo's van de focusgroep van ongeveer 1215 kinderen. Daarbij heeft hij hart en bloedvaten van de foetus heel precies in beeld gebracht.⁹ „Tussen gezonde kinderen en kinderen met een lager gewicht zijn grote verschillen in de bloedstroom”, zegt Jaddoe. Bovendien zorgt groeivertraging tijdens het laatste trimester van de zwangerschap er ook voor dat de nieren van het kind kleiner blijven.^{10, 11} „En kleine nieren geven later weer een verhoogd risico op hypertensie”, zegt Jaddoe.

Sabine Roza onderzocht de gevolgen voor groeivertraging op het brein. Jaddoe legt uit: „Een ongunstige omgeving in de baarmoeder, bijvoorbeeld door een rokende moeder, slechte voeding van de moeder of een slecht werkende placenta, leidt tot groeivertraging bij het kind. Daarbij wordt de groei van bijvoorbeeld de buik meer geremd dan van het hoofd: dat noemen we 'brain sparing'. Roza heeft nu laten zien dat kinderen daarna op de leeftijd van anderhalf jaar meer gedragsproblemen hebben.” Het brein wordt dus gespaard, maar dat kan ontwikkelingsproblemen toch niet helemaal voorkomen.¹²

Een tragere groei in de baarmoeder kan ook andere oorzaken hebben dan de leefstijl van de moeder of de gezondheid van de placenta. „Dennis Mook legt het verband tussen een laag geboortegewicht en een bepaalde genvariatie, waarvan we weten dat die ook het risico op diabetes type II verhoogt”, vertelt Jaddoe. Mook onderzocht een veel voorkomende vari-

atie in het gen voor PPAR-gamma2 (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2). Dat eiwit komt voor in vetweefsel en regelt daar de uitgroei van vetcellen, het vetmetabolisme en de gevoeligheid voor insuline. Kinderen met één of twee exemplaren van de genvariatie (PPAR- γ 2 Ala12) groeiden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap sneller.¹³

En dan komt het verhaal over de foetale oorzaken van volwassen ziekten direct in een ander licht te staan. Want als diabetes en het lage geboortegewicht de zelfde genetische oorzaak hebben, blijft er voor omgevingsfactoren – of voor vroege interventies om diabetes te voorkomen – weinig ruimte over. Of toch niet? Mook vond ook dat borstvoeding (langer dan vier maanden) de genetische verschillen in groeisnelheid liet verdwijnen.¹³

Borstvoeding is een van de aspecten waar Generation R naar kijkt. Niet alleen omdat eerder onderzoek de suggestie opleverde dat het bescherming biedt tegen de ontwikkeling van obesitas op de kinderleeftijd, maar ook vanwege de mogelijke effecten op het immuunsysteem. „Zo toonde Liesbeth Duijts aan dat kinderen die korter borstvoeding krijgen een hoger risico hebben op infecties van de luchtwegen en darmen”, zegt Jaddoe.

Het laatste onderzoek dat Jaddoe noemt is dat van Lindsey Silva. „Zij laat zien dat zwangerschapscomplicaties vaker voorkomen bij vrouwen uit een lage sociaal economische klasse of met weinig opleiding”, zegt Jaddoe.^{14, 15} „Daarmee vormen ze een specifieke risicogroep. Verloskundigen moeten daarmee rekening houden.”

Referenties:

1. Kuh D, Ben-Schlomo Y. *A life course approach to chronic disease epidemiology*. Oxford;: 2004.
2. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *Journal of Internal Medicine* 2007;261:412-7.
3. Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: An overview. *Reproductive Toxicology* 2005; 10;20(3): 345-52.
4. Geleijnse JM, Grobbee DE, Hofman A. Sodium and potassium intake and blood pressure change in childhood. *BMJ* 1990; Apr 7;300(6729):899-902.
5. van Hooft IM, Grobbee DE, Hofman A, Valkenburg HA. Early prediction of primary hypertension: an epidemiological approach. *Int J Epidemiol* 1988; Mar;17(1):228-9.

6. Visser MC, Grobbee DE, Hofman A. Determinants of rise in blood pressure in normotensive children. *J Hypertens* 1987; Jun;5(3):367-70.
7. Jaddoe VW. Hypotheses on the fetal origins of adult diseases: Contributions of epidemiological studies. *European Journal of Epidemiology* 2006;21:91-102.
8. Vandenbroucke JP. The history of confounding. *Soz Präventivmed* 2002;47(4): 216-24.
9. Verburg BO, Jaddoe VW, Wladimiroff JW, Hofman A, Witteman JC, Steegers EA. Fetal hemodynamic adaptive changes related to intrauterine growth: the Generation R Study. *Circulation* 2008; Feb 5;117(5):649-59.
10. Verburg BO, Geelhoed JJ, Steegers EA, Hofman A, Moll HA, Witteman JC, et al. Fetal kidney volume and its association with growth and blood flow in fetal life: The Generation R Study. *Kidney Int* 2007; Sep;72(6):754-61.
11. Geelhoed JJ, Verburg BO, Nauta J, Lequin M, Hofman A, Moll HA, et al. Tracking and determinants of kidney size from fetal life until the age of 2 years: the Generation R Study. *Am J Kidney Dis* 2009; Feb;53(2):248-58.
12. Roza SJ, Steegers EA, Verburg BO, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, et al. What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. *Am J Epidemiol* 2008; Nov 15; 168(10):1145-52.
13. Mook-Kanamori DO, Steegers EA, Uitterlinden AG, Moll HA, van Duijn CM, Hofman A, et al. Breast-feeding modifies the association of PPARGgamma2 polymorphism Pro12Ala with growth in early life: the Generation R Study. *Diabetes* 2009; Apr;58(4):992-8.
14. Silva L, Coolman M, Steegers E, Jaddoe V, Moll H, Hofman A, et al. Maternal educational level and risk of gestational hypertension: the Generation R Study. *J Hum Hypertens* 2008; Jul;22(7):483-92.
15. Silva LM, Coolman M, Steegers EA, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, et al. Low socioeconomic status is a risk factor for preeclampsia: the Generation R Study. *J Hypertens* 2008; Jun;26(6):1200-8.

Afscheidsredes

Van oude en nieuwe epidemiologen

H.A. Valkenburg

A quarter century of cardiovascular clinical trials:
are we paying attention to the lessons learnt?

J. Lubsen

Het oog spiegelt de patiënt

P.T.V.M. de Jong

Van oude en nieuwe epidemiologen

Rede uitgesproken door dr. H.A. Valkenburg ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar in de Epidemiologie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op 6 januari 1989.

*Ter nagedachtenis aan
prof. J. (Hans) Goslings en
prof. W. (Wim) R.O. Goslings*

Geachte toehoorders,

De mathematicus Blaise Pascal heeft 335 jaar geleden op onnavolgbare wijze geformuleerd hoe het staat met de verhouding van weten en niet-weten. Vrij vertaald zegt hij het volgende:

‘Het menselijk weten kent twee uitersten, die elkaar raken. Het eerste is de toestand van de zuivere natuurlijke onwetendheid, waarin alle mensen verkeren bij hun geboorte. Het andere uiterste wordt bereikt door de groten van geest, die nadat zij alles hebben doorgewerkt dat binnen hun wetenschapsgebied bekend is, ontdekken dat ze eigenlijk niets weten en terug zijn op het punt vanwaar zij vertrokken. Maar deze laatste wetenschappelijke onwetendheid komt voort uit het inzicht in de betrekkelijkheid van eigen kennis. Diegenen die zich tussen deze twee uitersten bevinden, en die aan de natuurlijke onwetendheid zijn ontgroeid maar de andere grens niet konden bereiken, bezitten niet meer dan een oppervlakkige kennis van het betreffende wetenschapsgebied, maar doen desondanks zelfgenoegzaam net of ze er alle verstand van hebben.’

Alhoewel ik daar formeel nooit voor ben opgeleid, is het onredelijk te veronderstellen dat mijn kennis van de epidemiologie niet verder zou zijn gekomen dan het stadium van de natuurlijke onwetendheid. Tenslotte ben ik dertig jaar werkzaam geweest in mijn wetenschapsgebied. Anderzijds zou het uitermate aanmatigend zijn, wanneer ik mij etaleerde als iemand die het gehele vakgebied tot op het heden overziet. En die alles gelezen heeft dat in druk verscheen. Nog los van mijn menselijk tekort, is het totale wetenschappelijke kennispakket in de laatste vijftig jaar zodanig toegenomen, dat het slechts aan enkelen is voorbehouden tot de werkelijk groten van geest gerekend te kunnen worden. Er zit derhalve niets anders

op dan mij te voegen bij diegenen, die iets van hun vak hebben begrepen om vervolgens die kennis op zelfgenoegzame wijze ten toon te spreiden. Daar bent u nu getuige van.

Omzien in verwondering, maar ook met vreugde, geeft mij de gelegenheid u uiteen te zetten waarom ik hier vandaag voor u sta. Om u te vertellen hoe het allemaal is gegaan. In het bijzonder met mijzelf. De meeste afscheidsredes gaan uit van de veronderstelling dat u een dergelijk subjectief autobiografisch relaas boeiend genoeg vindt om er drie kwartier voor uit te zitten. Anderzijds dient aan de geschiedschrijving van de Rotterdamse epidemiologie recht te worden gedaan door de sleutelfiguren te noemen die haar tot leven en wasdom hebben gebracht. En die mijzelf hebben gevormd tot diegene, die waardig werd bevonden om de eerste leerstoel in dit vakgebied in Nederland te bezetten.

Ik stel mij het volgende voor. Aan de hand van twee onderwerpen wil ik u een schets geven van de geschiedenis en de huidige stand van zaken in het betreffende gebied en wellicht een paar aanwijzingen verschaffen voor toekomstig onderzoek. Deze thema's betreffen de epidemiologie van infectieziekten en van reumatoïde artritis. Het zijn de belangrijkste onderwerpen waarmee ik mij persoonlijk de afgelopen decennia heb beziggehouden. Daarna zal ik ingaan op de titel van mijn voordracht, die, zoals enkele ouderen onder u zullen hebben onderkend, geparafraseerd is op het essay 'Van oude en nieuwe Christenen' van Menno ter Braak.

Epidemiologie van infectieziekten

Tussen 1958 en 1963 was ik betrokken bij wat een van mijn leermeesters uit die tijd, prof. W.R.O. Goslings, in zijn openbare les noemde: 'De kleine plagen van alledag'. Hij doelde daarbij onder meer op keelontstekingen al dan niet door streptokokken veroorzaakt, zoals die veelvuldig toen en nu door de huisarts werden en worden gezien.

Toen ik in 1963 besloot het terrein van de epidemiologie van streptokokkeninfecties de rug toe te keren en mij in toenemende mate te gaan verdiepen in de bestudering van chronische ziekten, zoals reumatoïde artritis, leek dit een logische ontwikkeling. Immers, hoewel keelontstekingen en huidinfecties veroorzaakt door groep A streptokokken onverminderd ble-

ven voorkomen, traden de belangrijke complicaties van deze infecties, het acuut reuma en de acute glomerulonefritis steeds minder vaak op.

Tezelfdertijd meenden anderen terecht dat de bestudering van de veelal onbegrepen relatie tussen een bekende gast en zijn gastheer, verstoord door de omringende wereld, een dringende en blijvende noodzaak was, wilden we beter inzicht krijgen in de mechanismen die deze relatie tot stand deden komen, deden onderhouden en weer verbreken. Dankzij de opkomst van de immunologie bleef de gastheer in deze driehoeksverhouding onderwerp van grondige en intelligente studie, maar onderzoek van de gast beperkte zich vele jaren tot verfijning van de taxonomie.

De technische problemen bij de isolatie van het agens deden het tweede belangrijke microbiologische werkterrein, de virologie, pas na de tweede wereldoorlog goed op gang komen. Door de gestage identificatie van nieuwe virussen wordt het duidelijk dat de menselijke gastheer op kolossale wijze wordt belaagd door zich ondanks of dankzij die gastheer vermenvuldigende en in het lichaam verspreidende micro-organismen. Maar ondanks onze toegenomen kennis weten wij nog steeds niet waarom het ene contact tussen gast en gastheer zonder enig gevolg blijft, terwijl dit bij een ander individu een subklinische infectie veroorzaakt en bij het derde tot manifeste ziekte leidt, de dood ten gevolge hebbende.

Wij weten uit eigen onderzoek dat urineweginfecties met name bij vrouwen zeer veelvuldig en vrijwel symptoomloos kunnen voorkomen zonder dat deze schade doen. Maar nog steeds niet waarom sporadisch kinderen en volwassenen een chronische destructieve pyelonefritis ontwikkelen die hemodialyse of niertransplantatie noodzakelijk maakt. Sinds de Tweede Wereldoorlog komt acute glomerulonefritis steeds minder vaak voor, en derhalve wordt de behoefte aan hemodialyse voor patiënten met de chronische vorm van deze ziekte steeds kleiner. Maar onbekend is hoe en waarom bij infecties met *Streptococcus pyogenes* de relatie tussen de gast en de gastheer zodanig is veranderd dat deze immunologische complicatie vrijwel niet meer wordt gezien. Wij denken dat dit komt door de vroegtijdige behandeling van keel- en huidontstekingen met effectieve antibiotica, maar weten ook dat het merendeel van de patiënten met deze infecties de huisarts niet raadplegen en dus niet behandeld (kunnen) worden.

In toenemende mate worden wij in en buiten het ziekenhuis geconfronteerd met micro-organismen die voor een of meerdere antimicrobiële middelen resistent zijn. Binnen het ziekenhuis leiden dergelijke infecties met resistente stammen bij tijden tot dodelijke complicaties, met name bij oudere patiënten met een verzwakte weerstand. Ook buiten het ziekenhuis komt resistentie van micro-organismen veelvuldig voor, maar lijken de problemen voor de gastheer van geringer aard.

Het betekent wel dat de medicus die 'blind' antibiotica voorschrijft een redelijke kans heeft dat zijn behandeling nauwelijks effect sorteert. Aangezien veelvuldig gebruik van antibiotica, zowel in het medisch circuit als in de bio-industrie, de kans op resistentievorming doet toenemen, zou het verloop en de duur van *de novo* ontstane resistenties regelmatig moeten worden onderzocht.

Voorts kon empirisch worden vastgesteld dat kortdurende antimicrobiële kuren bij bijvoorbeeld urineweginfecties even effectief waren in het elimineren van het oorzakelijk agens als 'volledige' therapieschema's. In hoeverre dit ook bij herhaalde infecties en op de lange duur geldt, is onvoldoende onderzocht. Evenmin is duidelijk wat de invloed van deze kortdurende behandelingen is op het beloop van het resistentiepatroon van de darmflora.

Onderzoek van nosocomiale (ziekenhuis)infecties blijft nog steeds veelal beperkt tot het vaststellen van de omvang van het probleem bij gehospitaliseerde patiënten en hun directe verzorgers. Ook hier zou gebruik kunnen worden gemaakt van 'moderne' epidemiologische methoden, zoals patiënt-controleonderzoek, als het gaat om het vaststellen van determinanten van kolonisatie en infectie c.q. risicofactoren op het krijgen van een dergelijke infectie.

Een momenteel sterk in de belangstelling staand probleem is dat van de seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA). Onze tolerante samenleving staat ons toe ongeacht echtverbinding het genoegen van meerdere seksuele partners te smaken. Het risico op overdracht van infecties naar de dieper gelegen organen van het kleine bekken is hiermede zonder twijfel toegenomen, zowel in aantal als in diversiteit. Deze kleine bekkeninfecties zijn enerzijds verantwoordelijk voor infertiliteit, maar zouden anderzijds mogelijk geassocieerd kunnen zijn met het ontstaan van sommige auto-

immuunziekten of (reactieve) spondylarthritiden. Ondanks serieuze pogingen om door veranderde naamgeving en blikverruimende voorlichting het taboe op seksuele overdraagbare aandoeningen te verminderen, is het nog steeds moeilijk na te gaan hoe vaak deze urogenitale infecties voorkomen, hoe ernstig zij verlopen, wie degenen zijn die hier een verhoogd risico voor hebben en of er een mogelijke associatie tussen deze infecties en andere ziekten bestaat.

Het feit dat AIDS in eerste instantie is gezien als een seksueel overdraagbare aandoening van homoseksuele mannen, heeft het van meet af aan vrijwel onmogelijk gemaakt de epidemiologie van infecties met het oorzakelijk retrovirus, HIV genaamd, in de populatie te onderzoeken. Een positieve serologische uitslag stigmatiseert immers bij voorbaat de betrokkene als een seksuele aberrant, en betekent in vele gevallen bovendien zijn doodvonnis. Wanneer de epidemie van AIDS zich net zo zou hebben geopenbaard als die van legionairsziekte in 1976 – eveneens verlopend met een onrustbarende mortaliteit van 14% – en via besmetting van de lucht was overgebracht, zouden wij op dit moment al veel beter zijn geïnformeerd over de verspreiding in de bevolking, de wijze van transmissie buiten het homoseksuele circuit, de vatbaren, het percentage subklinische infecties, de factoren verantwoordelijk voor de transitie van dragerschap naar klinische ziekte, de rol van het pre-existent immuunapparaat en van risicofactoren bij de acquisitie van de infectie. Nu kan slechts zeer beperkt onderzoek worden gedaan in die groepen uit de samenleving waarbij de ziekte zich het eerst openbaarde.

Alleen al het feit dat de transmissie in Afrika anders en gelijkelijk over de geslachten verloopt, maakt het waarschijnlijk dat de overdracht niet met homoseksualiteit *per se* te maken heeft. Het lijkt niet uit te sluiten dat het afweersysteem van het AIDS-slachtoffer reeds voor de introductie van het HIV gecompromitteerd is en derhalve relatief deficiënt. Deze immunologische modificatie zou het gevolg kunnen zijn van een antigeen dat veel in Afrika, maar ook bij ons voorkomt, maar niet exclusief door seksueel verkeer wordt verspreid. Een dergelijke vondst zou de ziekte uit de taboesfeer halen en beter onderzoekbaar maken. Nu ziet het er naar uit dat eerder het brandblusapparaat zal worden ontwikkeld om de brand te doven dan dat wij zullen weten op welke wijze de brandhaard is ontstaan en de brand zich heeft verspreid. Dunning heeft recent terecht gesteld dat

epidemiologisch onderzoek van AIDS belangrijker is dan de bestudering van het retrovirus in de T-cel.

De epidemie van AIDS verspreidt zich relatief langzaam, zelfs in Afrika waar het virus als gevolg van 'onbeschermd' geslachtsverkeer en aan de cultuur gebonden promiscuïteit een aanzienlijk wijdere verspreiding kent. Men zegt dat dit komt door de wisselende, maar lange latentietijd tussen het moment van infectie en het optreden van klinische ziekte. Even goed zou kunnen worden gepostuleerd, dat naast de HIV-infectie een tweede luxerend moment ('hit') noodzakelijk is om de klinische ziekte tot expressie te laten komen.

Een belangrijke epidemiologische vraag is of het HIV een nieuw virus is, of dat het wellicht als gevolg van een gastheerpassage aan virulentie heeft gewonnen. Als het waar is dat het Kaposi-saroom een uiting is van een HIV-infectie, moet dit virus al lange tijd in het Middellandse Zeegebied en in Centraal Afrika hebben gecirculeerd, voordat het zich ontwikkelde tot de biologisch paradoxale variant, die met zijn gastheer zichzelf te gronde richt. Het Kaposi-saroom is van oudsher in Afrika in frequentie de tweede vorm van maligniteit. Het zou dan heel wel mogelijk zijn dat niet zozeer het virus is gemodificeerd, maar dat het afweersysteem van de gastheer zodanig is veranderd, dat de lokale solide manifestatie van de ziekte gewijzigd wordt in een snel lethaal verlopende gegeneraliseerde vorm.

Aangezien van regeringswege het vaststellen van wie wel of niet met het HIV besmet zijn in de ban is gedaan, en ik bovendien niet zou weten hoe ik anoniem vervolgonderzoek kan uitvoeren naar de lotgevallen van de met HIV geïnfecteerde personen, is de epidemiologische bestudering van dit probleem evenals de ziekte ten dode gedoemd. Hoe interessant en goed het onderzoek van een sterk geselecteerde groep homoseksuele mannen en heroïnespuitende prostituees ook moge zijn, het zal onze kennis nauwelijks verder doen toenemen. Het valt te hopen dat een nieuwe generatie infectieziektenepidemiologen toch nog de kans krijgt het HIV-probleem onbevooroordeeld te bestuderen. Hopelijk zullen ze dan eerst bij hun methodologisch beter geoutilleerde, uit de chronische ziektenwereld afkomstige vakbroeders te rade gaan.

Epidemiologie van reumatoïde artritis

Met de epidemiologie van reumatoïde artritis heb ik mij vanaf mijn terugkeer in 1963 uit de Verenigde Staten van Amerika tot op de dag van vandaag bezig gehouden. Aan het begin van dit deel van mijn epidemiologische omzwervingen staat een tweede leermeester uit die tijd, prof. J.(Hans) Goslings, eerste hoogleraar in de reumatologie in Nederland. Hij en zijn broer Wim zijn de wegbereiders geworden van wat ik de 'Leidse epidemiologie' zou willen noemen en hebben mij op het spoor gezet dat ik sindsdien heb gevolgd.

Reumatoïde artritis is in gematigde, ontwikkelde landen een onder omstandigheden ernstig verlopende chronische, symmetrische polyarthritis met systemische manifestaties en een sterk wisselend natuurlijk beloop. Als gevolg van de onbekende etiologie en op grond van de ziekteverschijnselen zijn sinds het eind van de jaren vijftig diverse sets diagnostische criteria geformuleerd. Alle modificaties ten spijt zijn ze voor epidemiologisch gebruik nog steeds insufficiënt. De reden hiervoor is dat reumatoïde artritis zich in de populatie minder ernstig manifesteert dan in de klinische situatie waarin de criteria werden ontwikkeld, en dat bij beginnende vormen van de ziekte de afwijkende laboratoriumparameters vaak ontbreken. Het gebrek aan specificiteit brengt met zich mee dat andere vormen van (poly)arthritis ten onrechte als reumatoïde artritis kunnen worden geduid.

Op grond van het episodisch en cyclisch natuurlijk beloop van de ziekte wordt door sommigen gesuggereerd dat reumatoïde artritis een bijzondere vorm van polyarthritis is. Door John Lawrence in Manchester, die ik beschouw als de vader van de reuma-epidemiologie, is dan ook voorgesteld om bij het vaststellen van de diagnose aan de klinische evaluatie door een ervaren medicus voorrang te geven boven het toepassen van criteria. Lawrence spreekt dan van een 'inflammatory polyarthritis'. Afhankelijk van de klinische manifestatie, de aanwezigheid van serologische en radiologische afwijkingen en het beloop van de ziekte kan deze nader worden gedefinieerd als reumatoïde artritis.

Voor Nederland zijn in het begin van de jaren vijftig voor het eerst prevalentiecijfers vastgesteld door prof. J.J. de Blécourt uit Groningen. Reuma-epidemiologisch kan hij derhalve als mijn niet-genetische Nederlandse vader worden beschouwd. Later onderzoek door De Graaff en onszelf toonde aan dat ongeveer een op de vijftig volwassenen een reumatoïde

artritis heeft. Een cijfer dat met de leeftijd toeneemt tot vijf procent boven de 65 jaar. Deze prevalentie komt overeen met die gevonden in andere ontwikkelde landen gelegen in de gematigde klimaatzones. Alhoewel soms anders wordt gesuggereerd, lijken deze prevalentiecijfers de laatste 25 jaar vrijwel onveranderd te zijn gebleven, en is de incidentie ondanks het gebruik van orale contraceptiva niet verminderd.

Omstreeks 1960 werd van reumatoïde artritis in de standaardwerken over tropische ziekten niet gerept. Sporadische Afrikaanse rapporten uit die tijd vermeldde slechts enkele gevallen op vele tienduizenden polikliniek-bezoekers en gehospitaliseerde patiënten, en vaak betrof het dan kinderen met juveniele chronische artritis en niet zozeer volwassen patiënten.

Voor Lawrence en mijzelf is dit aanleiding geweest onderzoek te gaan doen in Afrika en het Caribisch gebied. In de laatste tien jaar heb ik deze zwerftochten uitgebreid naar Zuidoost-Azië. Immers, indien het waar is dat een ziekte in bepaalde delen van de wereld niet of nauwelijks voor komt en bij ons in een paar procent van de bevolking, moet daar een reden voor zijn, en zou een ontrafeling van de verklaring voor het verschil ons een beter inzicht moeten verschaffen in de pathogenese van deze ziekte.

De eerste studie naar het vóórkomen van reumatoïde artritis in steekproeven van de Liberiaanse en Nigeriaanse bevolking tezamen met dr. A.S. Muller markeert mijn academische geschiedenis. Muller was mijn eerste promovendus en de eerste hoogleraar epidemiologie – in dit geval in de tropische ziekten – die ik ‘afleverde’.

Prevalentieschattingen van reumatoïde artritis worden beïnvloed door waarnemerbias, door de vaak kleine steekproefomvang, door de gebruikte criteria, de variatie in laboratoriumparameters, en taalbarrières als het om anamnestiche gegevens gaat. Van dit laatste wilde ik u een voorbeeld geven. Sommige begrippen, zoals morgenstijfheid van de gewrichten, hebben geen equivalent in Afrikaanse en Polynesische talen. Tijdens het zojuist genoemde onderzoek in Liberia bleken de eerste 25 ondervraagde mannen de vraag ‘of zij zich stijf voelden wanneer zij ‘s morgens wakker werden’, zonder uitzondering met ‘ja’ te hebben beantwoord, terwijl een zelfde aantal vrouwen het bestaan van morgenstijfheid categorisch ontkende. Bij later onderzoek in Afrika en Indonesië hebben wij dit diagnostisch criterium daarom maar achterwege gelaten.

Op grond van onze epidemiologische omzwervingen komt reumatoïde artritis in ontwikkelingslanden inderdaad minder vaak voor, is de ziekte lichter van aard en manifesteert zij zich overwegend bij vrouwen. In de meeste Europese en Noordamerikaanse landen zijn vrouwen ongeveer twee en een half maal vaker aangedaan dan mannen. In Japan betreft het veertien maal meer vrouwen, en in ruraal Afrika komt met zekerheid vastgestelde reumatoïde artritis exclusief bij vrouwen voor. Bij gehospitaliseerde en verstedelijkte Afrikaanse patiënten is deze overmaat aan vrouwen evenwel veel minder.

Reumafactor in het bloed, een van de belangrijke criteria voor het stellen van de diagnose, blijkt in ogenschijnlijk gezonde tropische bevolkingen drie tot tien maal vaker voor te komen dan bij ons in Europa. Gedacht wordt dat dit het gevolg is van de vele en vaak ubiquitaire parasitaire infecties, met malaria als mogelijk de belangrijkste. Aanvretingen (erosies) van de gewrichten, zichtbaar op de röntgenfoto, een ander belangrijk diagnostisch criterium, komen in sommige Afrikaanse en Amerikaans-indiaanse populaties vijf tot twintig maal meer voor dan de klinische ziekte, zonder dat hiervoor een afdoende verklaring kan worden gegeven. In het Liberiaanse onderzoek kon worden aangetoond dat vijf jaar nadat zij voor de eerste maal waren onderzocht, geen van de mensen met een fout-positieve reumafactor en/ of erosieve artritis de klinische ziekte in die periode had ontwikkeld.

Toch bestaat er bij patiënten opgenomen met reumatoïde artritis in Afrikaanse ziekenhuizen, net als bij ons een verband tussen de ernst van de klinische verschijnselen en de frequentie waarin reumafactor en radiologische afwijkingen bij deze patiënten worden gevonden. Opmerkelijk hierbij is dat de ernst van de ziekte een gradiënt vertoont parallel met de geografische hoogte boven de zeespiegel. Terwijl in de warme en vochtige laagvlakte de aandoening mild verloopt, en serologische en radiologische afwijkingen vrijwel even vaak voorkomen bij de patiënten als bij niet-patiënten, vertonen op de koude hoogvlakten van Kenya, Lesotho en Zuid-Afrika de patiënten met reumatoïde artritis vrijwel hetzelfde en soms een nog ernstiger ziektebeeld dan wij in gematigde zones gewend zijn. De prognose is slecht. De meeste patiënten in koud Afrika zijn binnen drie jaar overleden. Een zelfde fenomeen werd recent in een Javaans bergdorp in Indonesië beschreven. Eén ding is zeker: tropische parasitaire infecties, die in de laagvlakte overvloedig voorkomen, zijn boven de dui-

zend meter grotendeels verdwenen en vervangen door luchtweginfecties zoals tuberculose.

De vraag die zich stelt is of wij met ons exotisch onderzoek nu werkelijk een beter inzicht hebben gekregen in de pathogenese van reumatoïde artritis, en of voortzetting van dergelijk onderzoek in derdewereldlanden, anders dan om vast te stellen wat de omvang van het probleem is, gewenst is.

In een negatieve bui beantwoord ik deze vragen ontkennend. De situatie in de meeste ontwikkelingslanden is zodanig, dat goed en diepgaand onderzoek vrijwel uitgesloten moet worden geacht. Dit geldt bijvoorbeeld voor aanvullend laboratoriumonderzoek zoals het bepalen van HLA- typen. Bij gebrek aan geboorteregisters zijn leeftijden gebaseerd op en gerelateerd aan natuurrampen, oorlogen of de koloniale voorgeschiedenis. Onder omstandigheden is onderzoek in de derde wereld niet van gevaaren ontbloot. Driemaal vond ons onderzoek plaats tijdens een oorlog, revolutie of opstand.

Op momenten van wetenschappelijke euforie ben ik geneigd dezelfde vragen bevestigend te beantwoorden, en meen ik op grond van mijn mondiale omzwervingen niet alleen medisch toerisme te hebben bedreven, maar tevens een etiopathogenetische werkhypothese voor reumatoïde artritis te hebben ontwikkeld. Ik wil u die niet onthouden.

Het HLA-systeem zou zowel een determinant voor het ontstaan als voor het beloop van de ziekte kunnen zijn. Voor het ontstaan is een HLA-molecuul noodzakelijk dat codeert voor ziektevatbaarheid. Dit zouden er verschillende kunnen zijn.

Bij het beloop speelt met name het HLA-Dr4 een belangrijke rol als het om de progressie van de ziekte gaat. Recent dierexperimenteel onderzoek suggereert dat een uit *Mycobacterium tuberculosis* afkomstig antigeen een rol zou kunnen spelen bij het ontstaan van het immunologisch mechanisme dat tot de ziekte leidt. Er zijn evenwel geen duidelijke aanwijzingen dat klinische tuberculose, zoals die veelvuldig in ontwikkelingslanden voorkomt, geassocieerd is met de klinische of de serologische manifestaties van reumatoïde artritis. Dertig jaar tevergeefs speurwerk naar het oorzakelijk agens van reumatoïde artritis doen veeleer veronderstellen dat bij mensen die de ziekte ontwikkelen niet zozeer een specifiek antigeen of risico-

factoren van belang zijn, maar dat een tekortschieten van beschermende immunologische mechanismen de initiatie en het beloop bepalen. In dit opzicht zou een relatieve natuurlijke of geïnduceerde immuundeficiëntie, zoals die versterkt bij AIDS wordt gevonden, een rol kunnen spelen.

Indien de hoge kindersterfte in de derdewereldlanden grotendeels de immunologisch vatbaren voor reumatoïde artritis uit de populatie selecteert, dan zou dit de lage incidentie en prevalentie kunnen verklaren. Degenen die overleven hebben de meeste, zo niet alle in hun omgeving voorkomende infecties overwonnen en daarmee een maximaal geactiveerd immuunsysteem ontwikkeld. Dit sterk gestimuleerde immuunsysteem modificeert enerzijds de ziekte-expressie – zoals dierexperimenteel kon worden aangetoond – en induceert anderzijds de vorming van autoantilichamen zoals reumafactor. Op grote hoogte en in gematigde streken zijn de meeste parasitaire infecties en het immunomodulerend mechanisme verdwenen, en verloopt de ziekte veel ernstiger en leidt onder slechte omstandigheden snel tot de dood. Klinisch zijn er meerdere aanwijzingen dat de volwassen en de juveniele vorm van chronische (poly)artritis elkaar uitsluiten. Dit suggereert dat de juveniele chronische artritis een andere pathogenese heeft dan reumatoïde artritis, en verklaart waarom in tropisch Afrika onder omstandigheden meer juveniele artritis wordt gezien dan volwassen artritis.

Vanuit mijn optiek – maar wellicht zult u zeggen ‘is die vertroebeld door uw cataract’ – is reumatoïde artritis een generaliseerde vorm van een reactieve artritis. De analogie met de reactieve artritis na darminfecties en de seronegatieve spondylarthropathieën, zoals die bij HLA-B27-positieve individuen worden gezien, dringt zich hierbij op. Het zou mij evenwel te ver voeren daar op dit moment uitgebreid op in te gaan.

Bij reumatoïde artritis zijn drie- tot tien maal meer vrouwen aangedaan dan mannen. Indien een infectieus agens via een HLA-molecuul de ziekte moet luxeren, lijkt het veel waarschijnlijker dat het dan urogenitale infecties betreft, die bij vrouwen aanzienlijk vaker voorkomen dan bij mannen. Welk agens doet er waarschijnlijk niet toe; het gaat veeleer om de geschikte gastvrouw. Er is evenwel een bevinding die deze hypothese verstoort. Hoewel omstreden in de USA, lijken in Europa orale contraceptiva een modulerende werking te hebben op de incidentie en het beloop van reumatoïde artritis, in de zin dat deze middelen beschermend werken ten aanzien van het optreden van de ziekte. Het toepassen van chemische

contraceptie brengt vrijwel zeker een toename van de promiscuïteit met zich mee, en daarmee het risico op kleine bekkeninfecties. Dit zou dan aanleiding moeten zijn tot het méér optreden van reumatoïde artritis in plaats van minder, en het is duidelijk dat in dit kader meer onderzoek naar de invloed van hormonen en kleine bekkeninfecties noodzakelijk is.

Epidemiologisch onderzoek in Rotterdam

Het eerste epidemiologisch onderzoek naar reumatoïde artritis vond tussen 1965 en 1970 plaats vanuit het Instituut voor Reumaonderzoek in Leiden. Toen dit instituut wegens een intern conflict werd opgeheven zag de oudste faculteit van Nederland ondanks de steun van de gebroeders Gossling en anderen geen heil in een verzelfstandiging van de epidemiologie, een vak dat destijds gold als een onderdeel van de sociale geneeskunde. De bouwdecaan van de destijds jongste medische faculteit in Rotterdam, prof. A. Querido, was evenwel de mening toegedaan, dat tot op dat moment uit de sociale geneeskunde bitter weinig goed en relevant onderzoek was voortgekomen en vond tegelijkertijd, dat naast de klinische en preklinische disciplines een derde facultaire sector tot ontwikkeling moest worden gebracht, die zijn aandachtsveld had liggen buiten de muren van het ziekenhuis en de faculteit.

Querido stond het model voor ogen van het 'department of community medicine' zoals dat door de eveneens jonge medische faculteit van Nottingham in Engeland was ontwikkeld. In de Rotterdamse versie zouden in eerste instantie de vakgebieden epidemiologie, huisartsgeneeskunde, maatschappelijke gezondheidszorg en preventieve en sociale psychiatrie in een cluster moeten samengaan. Later zouden hieraan andere extramuraal georiënteerde afdelingen worden toegevoegd. De epidemiologie zou het onderzoeksinstituut van dit cluster gaan vormen. Het heeft niet aan Querido's overtuigingskracht gelegen, dat tussen deze vier afdelingen destijds geen samenhangend geheel te smeden was. Daarvoor waren de betreffende hoogleraren te veel individualisten, hadden zij een verschillende visie op onderzoek en waren zij te druk bezig met de identiteit van het eigen vakgebied. Uiteindelijk kwamen ze in drie verschillende vakgroepen terecht.

De voorlaatste decaan van deze faculteit, prof. H.J. van der Molen, nam de handschoen op die door Querido in 1970 in de ring was geworpen, en streefde opnieuw haar samenbundeling van die instituten, die zich bezig

hielden met gezondheidsonderzoek. Zijn opvolger, prof. H.K.A. Visser, wist ten slotte, onder andere met extra gelden ter beschikking gesteld door de minister van Onderwijs en Wetenschappen, een zwaar cluster gezondheidswetenschappen in de faculteit te vestigen. Dat tijdens het decanaat van Van der Molen de gehele afdeling epidemiologie dreigde te worden 'opgekocht' door de Vrije Universiteit, heeft hij mij terecht niet in dank afgenomen. Ironisch genoeg heeft de EUR kortgeleden de medische informatica van de VU overgenomen en ben ik momenteel in deeltijdaanstelling directeur van het EMGO, het instituut voor (epidemiologisch) extramuraal geneeskundig onderzoek van de VU.

Mijn Rotterdamse epidemiologische periode is gekenmerkt geweest door twee zaken: Sinds 1975 wordt met succes onderzoek verricht in het EPOZ, het Epidemiologisch Preventief Onderzoek Zoetermeer. Het betreft de inwoners boven de vier jaar van twee wijken van deze stad, die afhankelijk van de vraagstelling regelmatig worden gevraagd in vervolgonderzoek te participeren. En dit ook doen. Op de tweede plaats is onder de voortvarende en inspirerende leiding van mijn opvolger, prof. A. Hofman, de epidemiologie van hart- en vaatziekten ter hand genomen en is dit het sterkste onderdeel van ons onderzoek geworden, opgenomen in de voorwaardelijke financiering. Ik ga ervan uit dat Hofman op dit onderwerp uitgebreid zal terugkomen in zijn inaugurele rede.

Mijn overplaatsing naar Rotterdam betekende meer dan een hoogleraarbenoeming. Was het onderzoek in Leiden sterk categoriaal georiënteerd, in Rotterdam kreeg ik de kans het terrein te verbreden. Als ik het afmeet aan mijn 31 promovendi zijn er tien verschillende onderwerpen aan de orde geweest. Zesmaal betrof het onderzoek in de derde wereld. Deze diversiteit, die ik persoonlijk en voor mijn medewerkers altijd als een groot goed heb beschouwd, dat de geest soepel en lenig hield, moest in het kader van de evaluatie van de onderzoeksprestatie door de vaste commissie van wetenschappen enige jaren geleden worden teruggebracht. Desondanks kan ik met genoegen constateren dat vier van mijn promovendi, gepromoveerd op drie verschillende onderwerpen, intussen tot hoogleraar zijn benoemd.

Naast de diversiteit van onderzoek zijn er twee principes waarop ik destijds mijn afdeling heb gegrondvest. Afkomstig uit de klinische geneeskunde maar ten slotte gespecialiseerd in de bacteriologie, kende ik uit eigen ervaring de sterk laboratoriumafhankelijke kwaliteit van chemische,

bacteriologische en serologische bepalingen. Wetende dat in onze situatie een aantal bepalingen onder omstandigheden over decaden gestandaardiseerd en vergelijkbaar moest zijn, heeft dit tot de in de epidemiologie unieke situatie geleid, dat ons instituut van meet af aan de beschikking heeft gehad over eigen laboratoria. Tot voor kort onder leiding van dr. F. Klein en momenteel onder ing. A.M. de Bruijn heeft dit laboratorium de afgelopen twintig jaar voortreffelijk werk geleverd.

Ook van het derde principe, de beschikbaarheid van een eigen computersysteem, heb ik nooit spijt gehad. Vanaf de opzet van het EPOZ was het duidelijk dat grote databestanden gehanteerd moesten kunnen worden. Voorts betrof het gevoelige, persoonsgebonden, medische en andere gegevens. De destijds beschikbare hardware was òf ontoereikend òf onbetaalbaar. Toch is het dankzij de heren A. van Laar en L. Muller gelukt om binnen de beschikbare middelen dit eigen systeem operationeel te maken. Zij kunnen in dit opzicht pioniers worden genoemd. Vandaag de dag zijn deze problemen nauwelijks meer aan de orde. De hardware wordt steeds slimmer, compacter en goedkoper.

Ik sta nog steeds achter deze drie principes. Diversiteit van onderzoek brengt met zich mee: verscheidenheid van onderzoeksopzet en in mindere mate van analysetechnieken. Maar belangrijker nog voorkomt het monomaan denken en dwingt het jonge onderzoekers tot interesse in ander dan hun eigen onderzoek. Zonder het eigen laboratorium zou met name het 'tracking'- onderzoek van risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij jongeren ondenkbaar zijn geweest. Zonder het eigen zeer gebruikersvriendelijk computersysteem hadden de medewerkers nooit zo snel zelf hun data kunnen analyseren.

Mijn bespiegelingen zijn sterk ingegeven door mijn eigen achtergrond. Net als vele van mijn epidemiologische leeftijdsgenoten ben ik oorspronkelijk uit de kliniek afkomstig. De eerste grote epidemiologische studies naar chronische, niet-infectieuze ziekten gingen dan ook typisch uit van het medisch model. Door een totale populatie te bestuderen en deze in de tijd te vervolgen werden prevalentie- en incidentiecijfers verkregen en schattingen van het risico op ziekte, gegeven een bij het eerste onderzoek vastgelegde expositie. Dergelijk onderzoek was duur en kreeg naarmate de tijd verstreek toenemende problemen met de respons. Kon men evenwel het geld krijgen en bleef de non- respons beperkt, dan was het een bijna

ideaal model van studie, dat ook weinig problemen gaf bij de analyse van de onderzoeksresultaten. Een voordeel was, dat in dezelfde populatie ook andere ziekten konden worden bestudeerd tegen een relatief lage kostprijs, wanneer eenmaal het administratieve grondwerk was verzet en een groot aantal algemene gegevens waren verzameld.

Het EPOZ is gebaseerd op dit model. Er werden vier groepen aandoeeningen in bestudeerd. Dat het in Zoetermeer en niet in Rotterdam werd gevestigd, is onder meer het gevolg van het feit dat het Rotterdamse gemeentebestuur en de directie van de gemeentecomputer daar destijds niet 'rijp' voor waren. Het EPOZ is epidemiologisch gezien zeer vruchtbaar gebleken, met name de ontwikkeling van een onderzoekslijn naar risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij kinderen. Het lijkt dan ook een goede gedachte, dat de afdelingen epidemiologie in Rotterdam en Leiden onder leiding van Hofman en Vandenbroucke een nieuw 'population-based' project gaan beginnen, maar nu bij ouderen boven de vijftig jaar. En deze keer in Rotterdam.

Van oude en nieuwe epidemiologen

In de jaren zestig speelde zich een verhitte discussie af over de 'definitie' van de epidemiologie. Met de definitie hing de vraag samen wie zich nu eigenlijk een epidemioloog mocht noemen. En wat of de opleidingseisen voor een epidemioloog zouden moeten zijn. Ik wil u niet met de details van deze soms oeverloze discussie vermoeien. Anno 1988 bestaat er in Nederland geen geregistreerde opleiding tot epidemioloog. Het is dus een vrij beroep en een ieder kan de titel voeren. Een arts kan binnen de specialisatie sociale geneeskunde als epidemioloog geregistreerd worden in wat plastisch heet 'de onbenoemde tak'. Maar ook hier liggen de opleidingseisen niet vast. Verder bestaat er in twee medische faculteiten een doctoraalopleiding tot gezondheidsonderzoeker met epidemiologie als hoofdvak of als afstudeervariant. De markt voor deze nieuwe doctorandi is onduidelijk.

De methoden en technieken die de epidemioloog hanteert zijn neergelegd in talloze boeken, die met name na 1980 op de markt zijn verschenen. Iemand met een redelijke wiskundige begaafdheid, die logisch kan denken, kan deze boeken lezen en zich de inhoud eigen maken.

‘Wat onderscheidt dan de oude van de nieuwe epidemiologen?’ zult u vragen. ‘Niets,’ zal ik u antwoorden, ‘of alles – zo u wilt’. De oude epidemiologen waren in zekere zin goed te omschrijven. Zij waren van huis uit medicus en hadden veelal als specialist klinisch gewerkt. Zij wisten dus waarover zij spraken als het om ziekte of dood ging. Zij hadden vaak ook laboratoriumervaring. Zij bestudeerden ziekte evenwel los van de omgeving waarin die ziekte was ontstaan. En meestal betrof het vergevorderde ziekte. Dus trokken sommigen van hen hun witte jas uit, de deur van het ziekenhuis achter zich dicht en gingen zij patiënten in hun eigen omgeving onderzoeken.

Een tweede eigenschap was hun vermogen tot wat Ter Braak noemt ‘zindelijk denken’. Zindelijk denken heeft te maken met kritisch lezen, met het relativeren van absolute waarheden, met het denken in termen van selectie, bias en confounding. Zindelijk denken is een paradigma dat niet is voorbehouden aan epidemiologen. Die hebben het wel geprofessionaliseerd.

Een derde eigenschap van de oude epidemiologen was hun hardnekkigheid om zelf hun observaties te doen en hun gegevens te verzamelen. Zij vertrouwden liever op hun eigen waarneming dan op een die hen was overgeleverd. Evenwel, deze oude, zich epidemioloog noemende afvallige klinici hadden vaak niet de wiskundige kennis om alle implicaties en voetangels en klemmen te onderkennen die aan de onderzoeksopzet – de ‘design’ – en aan de analyse van de gegevens kleefden. Er waren anderen, zoals mathematisch geschoolde statistici, om daar technieken voor te ontwikkelen. Ook hadden zij onvoldoende kennis van de omstandigheden waaronder de mens vaak gevaarlijk leefde, of van zijn persoonlijkheidsstructuur. Idealiter moest hun kennis gesupplementeerd worden met die van de sociologie, de psychologie en de ecologie van de mens.

De nieuwe epidemioloog van vandaag is veel beter geschoold dan zijn epidemiologische vader. Hij heeft alle beschikbare handboeken doorgewerkt en zijn kennis van de opzet en de analyse wordt alleen maar gelimiteerd door zijn mathematisch inzicht. Hij kan in een geheel eigen taal eindeloze discussies voeren over de keuze van de juiste controles, over mogelijke confounders en over geavanceerde analysetechnieken. Hij klampt zich vast aan de epidemiologische theorie en verheft die onder omstandigheden tot geloof. Hij realiseert zich vaak onvoldoende, dat zijn significante associaties lang niet altijd relevant zijn als het gaat om de verklaring van het ontstaan van ziekte. Hij staat er onvoldoende bij stil dat een groot deel

van de onverklaarde variantie in het analysemodel voor rekening komt van de erfelijke achtergrond van de mens. En dat onderzoek naar de wezenlijke bijdrage van omgevingsfactoren aan het ontstaan van ziekte pas werkelijkheid wordt als de geneticus ons het gereedschap in handen geeft om vast te stellen wie de genetisch vatbaren zijn.

De gegevens die de nieuwe epidemioloog verzameld heeft worden gekneed, aangepast en gemodelleerd van jewelste. Er worden technieken op losgelaten die imposante namen hebben. Hoewel de regressiemodellen uitgaan van lineaire verbanden, wordt nauwelijks van te voren onderzocht of die lineariteit wel realistisch is. Net zo min als wordt nagegaan hoe groot de bijdrage van de individuele versturende variabelen (confounders) op de associatiemaat is in vergelijking met het model waarin deze confounders allen tezamen worden ingebracht. Of dat men zich realiseert dat het controleren voor confounders twijfelachtig wordt als je geen enkel inzicht hebt in de selectie die is opgetreden als gevolg van non- respons. Ook hier is zindelijk denken op zijn plaats, en verdient het aanbeveling niet klakkeloos de momenteel op de computer beschikbare analyse technieken toe te passen, maar eerst eens met simpele middelen na te gaan hoe de data eruit zien; hoe ze in elkaar steken. Als het om het opstellen van epidemiologische hypothesen en vraagstellingen inzake ziekte gaat zal – dunkt mij – de nieuwe epidemioloog net als de oude van huis uit arts zijn.

Dat is het vakgebied dat enige kennis van de oorzaken, het substraat, de verschijnselen, het beloop, de prognose en de behandeling van ziekte heeft. En dat de resultaten van het onderzoek in een biomedische context kan plaatsen. De klinisch epidemioloog moet zeker arts en liefst specialist zijn, een specialist die enerzijds klinisch werkzaam is en anderzijds epidemiologisch patiëntgebonden onderzoek doet, en geschoold is in de epidemiologie.

Daarnaast moet deze, wat ik zou willen noemen ‘medisch epidemioloog’, net als ieder ander die epidemiologische methoden en technieken hanteert, voldoende kennis van zaken op dat gebied hebben. Maar vóór alles moet hij open staan voor de specifieke inbreng van andere academische disciplines en bereid zijn op basis van gelijkwaardigheid met epidemiologisch geschoolden uit deze disciplines samen te werken. Ten slotte moet ieder zich epidemioloog noemend individu een grondige praktische onderzoekservaring hebben. Hij moet zelf geworsteld hebben met de non-

respons, de vragenlijsten die onvolledig werden ingevuld, de metingen die achteraf onnauwkeurig bleken, de waarnemersvariatie die maar niet corrigeerbaar was, en de boze collegae in de stad, die het allemaal maar onzin vonden. Pas dan zal hij zich realiseren dat perfecte onderzoeksdesigns onder omstandigheden niet uitvoerbaar zijn.

Ook in Nederland is er een snel toenemende belangstelling voor de epidemiologie. De oude epidemiologen zullen weldra van het toneel verdwenen zijn. De nieuwe wens ik een voorspoedige toekomst toe.

Slotwoord

In mijn rede heb ik een aantal mensen genoemd die een sleutelpositie hebben ingenomen in mijn Leidse en Rotterdamse loopbaan. Het noemen van die namen impliceert mijn hommage en mijn dank.

Naast de drie Rotterdamse decanen die de epidemiologie steeds een goed hart waren toegedaan, heb je als instituutsbeheerder te maken met de financiers van de faculteit. In zijn functie van economisch directeur van de medische faculteit noem ik drs. K.T. Liem, later secretaris van de universiteit, en de faculteitsdirecteuren dr. F.C. de Vos en dr. Ir. I.P. Thonus. Tjong, Frans en Iwan, ik heb het jullie nauwelijks moeilijk gemaakt; meestal kreeg ik mijn zin. Ik dank jullie voor het vertrouwen en de plezierige onderhandelingen. Het college van bestuur en de rectores magnifici waaronder ik gediend heb, wilde ik eveneens bedanken voor het in ons gestelde vertrouwen.

Professioneel heb ik in Nederland langdurig met een paar vakbroeders te maken gehad. Dat waren prof. R. van der Lende, prof. F. Sturmans en prof. F. de Waard. Roelof, Ferd en Frits, doordat wij – goddank – op verschillende terreinen werkzaam waren, zijn we elkaar nooit in de haren gevlogen. Ferd, aan jou houd ik goede herinneringen uit de tijd dat wij samen in de KRIS werkten en ‘Russisch gingen’.

De Nederlandse reumatologische wereld is mij zeer vertrouwd. Hij is klein en daardoor overzichtelijk. Alhoewel ik ook ondervind dat naarmate ik ouder word, er steeds meer mensen om mij heen komen die ik steeds minder ken. Mijn geestelijke vader Hans Goslings heb ik al genoemd. Zonder prof. A. Cats uit Leiden zouden wij in Rotterdam nooit zoveel reuma-epi-

demologie hebben kunnen uitvoeren. Nol, vanaf 1968 hebben jij en verscheidene van je medewerkers actief met ons rondgereisd door Nederland. En jullie vonden het nog leuk ook. De spreekwoordelijke gastvrijheid die ik altijd in de Leidse reumatologische kliniek genoot, zal ik missen.

Prof. R. van Furth heeft groot gemaakt wat Wim Goslings destijds startte. Helaas hebben wij de laatste jaren steeds minder contact met elkaar. In Nol Cats en Ralph van Furth wil ik alle medewerkers van hun afdeling danken waarmee ik de afgelopen dertig jaar heb samengewerkt. Zoals ik in de persoon van dr. J.J. Rasker, voorzitter van de commissie reumaonderzoek, de leden van deze commissie wil bedanken, en voorts alle leden van de Nederlandse Vereniging van Reumatologen waar ik meer of minder intensief mee samenwerkte.

Bij elf promoties was ik copromotor. De eerste promotores – en zij weten wie zij zijn – wil ik bedanken voor de samenwerking in het tot stand brengen van het proefschrift.

De laatste jaren hebben wij in toenemende mate samengewerkt met klinische afdelingen van de medische faculteit. Naar ik hoop tot wederzijdse vreugde en voor toekomstige uitbreiding vatbaar.

De afgelopen 25 jaar heb ik met een kleine honderd medewerkers te maken gehad, zowel in Leiden als in Rotterdam. Een paar die een zeer belangrijke rol hebben gespeeld heb ik al genoemd. Eén is er die bijna de gehele periode wel en wee van twee situaties heeft meebeleefd en zonder wie de wereld om mij heen een administratieve chaos zou zijn geworden. Cilia Kuynders: we namen al eens eerder afscheid en zullen dat vandaag weer doen, maar privé zullen we elkaar in de toekomst gelukkig blijven zien. Heel veel dank voor wat je toen en nu voor me hebt gedaan.

Ik zei al dat onder Bert Hofman het belangrijkste deel van ons onderzoek tot stand was gekomen. Met name de laatste jaren werd hij gesecondeerd door – in alfabetische volgorde Rick Grobbee, Frans Kok en Willy-Anne van Stiphout. Jan Vandenbroucke wist meer uit het EPOZ-bestand te halen dan ik ooit had gedacht dat daarin zat. Leo van Romunde hield lange tijd de vinger op het toetsenbord van de computerterminal en hielp ons het systeem gebruikersvriendelijk te maken. Vele, vele anderen, jonger en ouder droegen hun steentje bij. Gezamenlijk hebben jullie de afdeling ge-

maakt tot wat hij nu is. Ik dank jullie hier allemaal voor, zonder dat ik jullie allemaal kan noemen. Dat zou nog eens een half uur kosten. Ik wens jullie allemaal en in het bijzonder Bert Hofman een succesvolle epidemiologische toekomst.

Ik heb gezegd.

A quarter century of cardiovascular clinical trials: are we paying attention to the lessons learnt?

Rede uitgesproken door prof. dr. Jacobus Lubsen, ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar in de Theorie van het klinisch handelen aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op 26 oktober 2007.

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van de Raad van Bestuur, zeer gewaardeerde toehoorders, ladies and gentlemen,

In 1985, I stood here to accept my appointment as Professor of Clinical Epidemiology of Ischemic Heart Disease, an appointment that was later changed to professor of Theory of Clinical Practice. Today, 22 years later, I stand here to deliver my farewell lecture, and will talk only about clinical trials. The reason for that is that from the very beginning much of my daily work had to do with moving clinical trials along to completion and publication. At the time, the need for randomised clinical trials had become generally accepted at least in cardiology. This resulted in the “*clinical trial boom*” of the last 25 years. Popularity often leads to controversy and misunderstanding, and thereby to an excellent topic for a farewell lecture.

Voltaire has been quoted in English as saying that “*If you want to speak to me, define your terms*”. Let me therefore start by briefly stating why clinical trials are necessary, and how the concept can be defined.

Firstly, there is a basic problem in medical science that has bedevilled generations of medical students, scientists and practicing physicians. We all like to believe that when we understand the pathophysiology of a disease, and the mechanism of action of a treatment, we can predict whether the latter will work or not. This alas is a misconception, and therefore *one of the reasons why trials must be done*. I will come back to this point in a moment.

Second, even the most astute physician cannot predict how long it will take for disease to develop, for recovery to occur, or for death to intervene. Of course, the doctor knows about prognosis in general. Fifty-year old men with lung cancer live shorter on the average than similar men without lung cancer. Hence, the doctor has an idea about the time span that health

or disease is likely to last. But within that time span there is uncertainty. It is therefore no surprise that doctors are reluctant to give an answer when a patient asks “*Doctor, how long...?*” (Volkskrant 23 augustus 2007).

A direct consequence of this unpredictability is that it is not possible to observe the effect of treatment in a particular patient. This is so because we cannot answer what I call the “*what if question*”, namely the question “*what would have happened had the same patient not been treated at all, or in a different way*”.

I should stress here that the “*what if question*” does not only apply to one individual patient, but also to a group of patients all treated in the same way. A scrupulous general practitioner can maintain a data base in his computer of all his hypertension patients, and keep this data base up to date with all the strokes, heart attacks and deaths that occur. How much well-being has been gained by his efforts to control blood pressure will still escape him however. Again, there is a misconception here, namely that data equals knowledge. “*Everything in life is relative*”, and that applies also here...

How then can this “*what if question*”, so crucial to clinical medicine, be answered? The solution is a procedural one. It starts with identifying a group of patients who all have a specific condition. We then give part of them, usually half, the treatment of interest. The remainder is given placebo or another treatment, and will act as reference. The essential trick is now to allocate the treatment that each patient will use NOT based on the patient’s or physician’s preference, but based on the heads-or-tails outcome of “*throwing a coin*”.

Following the allocation of treatment, we then determine the eventual outcome for each patient. This must be done without bias. In teaching I have always avoided the term *bias* because its meaning is rarely clear exactly. In this case *absence of bias* means that the way the information on outcomes is collected does not depend in any way on the treatment that each subject was allocated to. Finally, we compare the frequencies of the outcomes of interest between the groups, and then hope to be able to draw conclusions.

This procedural solution has several elements that must be distinguished. The process of allocating treatment based on the result of throwing a coin is called *randomisation*. Randomisation is essential to achieve comparability of prognosis for those outcomes that the treatment is intended to influence positively. Miettinen has argued that randomisation is essential only for such *intended effects* (*Stat Med* 1983;2:267-71). Unintended effects on the other hand, such as toxicity or side effects, can be studied without the need for randomisation. The distinction between intended and unintended effect has enormous implications for medical research, and is *one of the lessons about clinical trials that as yet remains to be fully understood*.

Another procedural feature of many clinical trials is the use of placebos in subjects who act as reference group, combined with so-called double blinding. This means that neither the patient, nor the treating physician, nor anybody else who handles the data knows which treatment each subject is actually receiving. The purpose of this is to avoid bias in assessing outcomes.

Contrary to randomisation, double-blinding is certainly not an essential element of the concept. Whether the use of placebos and double-blinding is necessary depends on the question that we want to answer, and the practicalities of answering that question.

That we have to think of the randomised clinical trial as a *procedural concept* has important implications. There is no way that one can prove based on the data collected that the allocation of treatment was indeed random. There is no statistical test or measuring device for double-blindness. We have to trust that investigators knew what they were doing when they write in a major journal: “*We did a randomised, double-blind trial to assess the effect of A on B in patients with C*”. Everybody with experience in this field knows that it cannot always be taken for granted that the investigators indeed knew how to randomise and double-blind correctly.

Having thus defined my terms when I talk today about clinical trials, let me now turn now to some other lessons learnt. First of all, from my description of what clinical trials are, one might conclude that it doesn't matter whether we have any idea about how a treatment might work when it is put to the test in a trial. When I was young and naive, I also thought this, and said so in 1984 in the *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* when

there was controversy about *Moerman therapy* for cancer (*Ned Tijdschr Geneeskde* 1984;128:1244-7). With many others I believed at the time that we can determine whether for example homeopathy works or not, as long as we are prepared to accept what it takes to do a proper trial.

Today, I no longer hold this view. In fact, it matters a great deal that we understand how a drug might work. If you do a trial with a homeopathic drug that shows a significant difference with placebo, the believer in homeopathy will say “*great, I told you so*”. The non-believer on the other hand will say “*well, under the null-hypothesis of no difference the observed difference is pretty unlikely. Nonetheless, I believe these results must be due to chance because there is simply no reason why homeopathy should work*”. The prior probability that a treatment might work plays as important a role in therapy evaluation, as the prior probability that a patient has a disease in the clinical evaluation of the result of a diagnostic test. The problem is that, contrary to the prior probability that disease is present, the prior probability that a drug works cannot be determined empirically. Bayesian analysis of trial data cannot solve this problem. Only research on the credibility of the mechanism of action can.

As the Danish gastroenterologist Henrik Wulff has pointed out (*Philosophy of Medicine: An Introduction*. Blackwell, 1990) we tend to think mechanistically about the pathophysiology of diseases, and the mechanism of action of the treatments we use. This thinking is in essence *Cartesian*, after the influential early 17th century French philosopher René Descartes who compared the human body with a clock. How this clock works is what we teach in medical school. The problem is that our understanding of how this clock works is changing continuously, based on new evidence that comes to a major extent from clinical trials.

Let me illustrate this based on one example that many of you will know. In the early 1980-ties, the Cartesian thinking about the so-called angiotensin converting enzyme or ACE-inhibitors was that these are effective blood pressure lowering drugs that have one important drawback: they reduce kidney function. Because of this, ACE-inhibitors were considered contra-indicated in patients with heart failure as these often also have a reduced kidney function. It was therefore not a good idea to prescribe an ACE-inhibitor to a patient with heart failure if you wanted to complete an internship in internal medicine without getting into trouble.

This changed when the results of the CONSENSUS I trial appeared (*N Engl J Med* 1987;316:1429-35). John Kjekshus, who chaired this study, could alas not be here today. In this trial, the ACE-inhibitor enalapril was compared to placebo in patients with very severe heart failure who therefore all had a contra-indication for an ACE-inhibitor. The study was terminated early, but not for the reasons anticipated, namely harm of the ACE-inhibitor. The results showed exactly the opposite. There were 50 deaths among 127 patients allocated enalapril, as opposed to 68 deaths among 126 patients allocated placebo. This was not a big study by today's standards. But the results were highly significant, and *changed the way we think about the pathophysiology of heart failure and its treatment completely*.

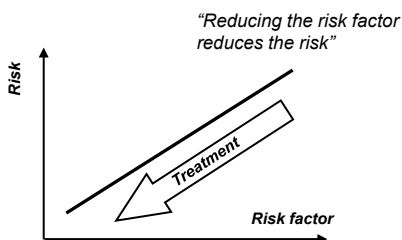


Figure 1

Cartesian thinking does not only determine which treatment to consider, but also how to use it in clinical practice. An important concept in this regard is illustrated in Figure 1.

For many conditions, so-called risk factors have been identified. Think for instance of blood pressure. Everybody knows that blood pressure is related to the risk of stroke and heart attacks in the manner indicated by the red line. The higher the blood pressure on the horizontal axis, the higher the risk on the vertical one. This kind of relationship suggests to the Cartesian clinical mind that *reducing the risk factor by treatment reduces the risk*. This thinking, represented by the arrow in the picture, is deeply engrained in the minds of clinicians and determines often to a major extent how patients are treated.

Alas, this “*reducing the risk factor reduces the risk*” concept may be totally incorrect, and may in fact kill thousands, as I will now illustrate. Twenty-five years ago, many of us believed that sudden death can be prevented by treating patients with irregular contractions of the heart or *arrhythmias* by drugs that suppress these irregularities, so-called *anti-arrhythmic drugs*. Because the first trial I was involved in concerned this hypothesis, this story bridges my involvement in cardiovascular trials from the very beginning. It contains a lesson that in my view has not been fully understood as yet, and is therefore still relevant today. One of my most recent publi-

cations deals with the same problem, but in a different context. The story eventually also became highly controversial, *as is shown on the next slide*.

In typical American manner, Thomas J. Moore, who at the time was a senior fellow at the George Washington University Centre for Health Policy Research, accuses in his 1995 book *“Deadly Medicine – Why tens of thousands of heart patients died in America’s worst drug disaster”* many well known cardiologists of complicity in a scam by the pharmaceutical industry to push the use of a new drug. The drug, the anti-arrhythmic agent flecainide also known under the generic name *Tambocor*®, is still on the market but used only in very special cases. I have known several of the cardiologists involved quite well. I never thought that they were on purpose deceiving themselves and their patients. The only problem was that their *Cartesian thinking* was wrong.

What was the basis of the Cartesian thinking concerning sudden death prevention? In 1961, Desmond Julian presented the first description of the Coronary Care Unit (*Lancet* 1961;2(7207):840-4). Advances in technology

made it possible to monitor the heart rhythm, mostly of patients with acute myocardial infarction. The normal rhythm is shown on the top left of Figure 2:

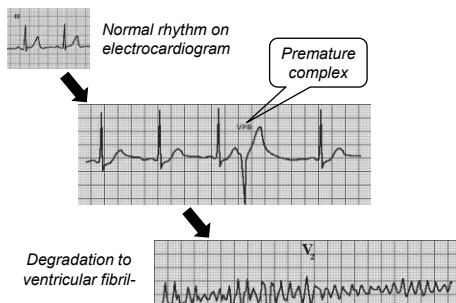


Figure 2

At the Thorax centre, my first involvement was with the perfection of computer-based monitoring systems to detect arrhythmias,

of which the premature complex as shown in the middle is an example. Such arrhythmias can degrade to potential fatal ventricular fibrillation as shown bottom left. In 1974, Henk Lie, Hein Wellens, Frans van Capelle and Dirk Durrer published their land-mark trial showing that continuous infusion of the anti-arrhythmic drug lidocaine prevented ventricular fibrillation (*N Engl J Med* 1974;291:1324-6). Hence, the Coronary Care Unit became the place where the occurrence of arrhythmias was monitored continuously so that ventricular fibrillation could be prevented, or

treated promptly with an electric shock from a so-called defibrillator. This was a major advance compared to how heart attacks were treated before.

Cartesian model of sudden death...

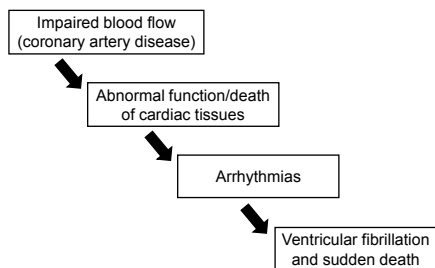


Figure 3

of cardiac tissues. This in turn may lead to disturbances of cardiac rhythm. These disturbances may then trigger the ultimate arrhythmia: ventricular fibrillation.

This early Coronary Care Unit experience in acutely ill patients led to the *general* Cartesian model of sudden death shown in Figure 3.

Because of coronary artery disease, the blood flow to the heart itself can become impaired. This causes localised abnormal function or death

This model, which by the way in essence still holds today, led at the time to a flurry of activities. Ambulances, airports and sports stadia were equipped with portable cardiac defibrillators. Training programmes how to use defibrillators were organised for ambulance personnel, firemen and others. Spouses of cardiac patients were trained in external cardiac massage to give the health professional carrying the defibrillator a chance when it would arrive. I have been involved at the time in the evaluation of these activities in Rotterdam with the Clinical Epidemiology Group that I started at the Thorax centre in 1978.

But that was not the only thing. Cardiologists started to treat patients based on the model shown. Advances in technology made it possible to record electrocardiograms or ECGs during 24 hours in ambulatory patients. Arrhythmias detected in this manner became an *intermediary target of treatment* with oral anti-arrhythmic drugs, with prevention of sudden death as *intended effect*. *Treating the ECG rather than the disease* became big business for cardiologists, the manufacturers of recording equipment, and the pharmaceutical industry. The book by Thomas Moore that I have already mentioned still had to be written...

Now I hear some of you thinking “wait a moment, there must have been some evidence showing that suppression of arrhythmia works”.

Graboyes et al. (*Am J Cardiol* 1982;50:437)

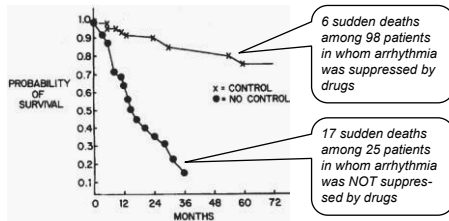


Figure 4

shown here. Tom Graboyes from Lown's group in Boston presented in the early 1980-ties this comparison between 98 patients who had their arrhythmia suppressed by drugs, and 25 patients who did NOT have their arrhythmia suppressed. The number of sudden deaths was 6 among the former as opposed to 17 among the latter, resulting in the huge difference in survival shown in the figure.

At the time, most people thought that this was very convincing proof-of-concept, and that it would be *unethical* to do a proper randomised trial. But one could also have doubts about this. At a meeting where he presented these data I asked Tom Graboyes whether the anti-arrhythmic treatment had been continued in the 25 non-responders who continued to have arrhythmias. His answer was “Yes, of course, it would be unethical to stop it”. Then I said: “If that is so, how do you know that you have been saving the 98 responders, rather than killing the 25 non-responders by toxic effects of the drugs used by patients who keep their arrhythmia despite treatment?”

Of course such doubts led to starting clinical trials to test the hypothesis that an anti-arrhythmic drug can reduce the risk of sudden death. One of these was the *Ghent-Rotterdam Aprindine Trial* (*Eur Heart J* 1980;1: 964-966), also called GRAP, which is Dutch for *joke*. This was the first trial that I was involved in. Not much later I was also involved in mounting a similar but much larger international trial that we thought was going to give the definitive answer. This trial never got further than the pilot phase. The reason was that these trials in fact turned out to be somewhat of a

Well, here in Figure 4 is the evidence that was presented at the time. The clinical trial still had to be embraced by cardiologist as the corner stone of therapy evaluation. So the evidence that was presented did not come from trials, but from observational studies as

GRAP or a joke from the design point of view for reasons that are still highly relevant today.

The classical “intention-to-treat” trial...

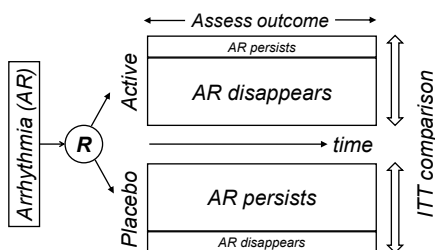


Figure 5

The GRAP and similar trials were designed following the standard pattern shown in Figure 5.

I call this the classical “*intention-to-treat*” trial. Patients diagnosed with arrhythmia are selected and then randomised to either active drug or placebo. During follow-

up, the frequencies of death and other outcomes are determined, and then compared between the treatment groups based on “*intention-to-treat*”. All this is standard clinical trial practice. If the results show that active medication saves lives relative to placebo, no further questions will be asked. But what if there is no difference between the groups, or even a higher mortality in the actively treated group? *Does that falsify the hypothesis that suppression of arrhythmia saves lives?*

To answer this question we must look again at Figure 5. Among patients assigned active drug, the fraction of patients in whom the arrhythmia disappears during follow-up will be larger than in the placebo group because the drug used in the trial is effective in suppressing arrhythmias. But no drug will suppress the arrhythmia in all patients. Hence, among those assigned to active drug there will be patients who continue to have an arrhythmia *despite continued treatment with the active drug concerned*.

Clinical trialists don’t worry about such detail but practicing cardiologists do. By repeated ECG recordings, the cardiologist will check after starting anti-arrhythmic treatment whether the arrhythmia, *the Cartesian intermediary target of treatment*, has indeed disappeared. If that does not appear to be the case, the dose will be raised, another drug will be prescribed, and so forth.

It follows that the *practice* of using anti-arrhythmic drugs by the cardiologist is very different from what happens in the traditional intention-

Why this doesn't falsify concept...

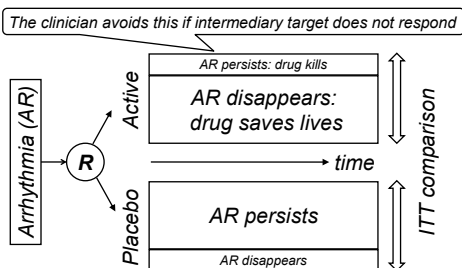


Figure 6

arrhythmias. In that case, the comparison between all patients assigned active drug to all patients assigned placebo may suggest no effect, or even a negative effect. But this does NOT falsify the concept because clinicians avoid in actual practice what is happening in the trial: continuation of active drug in patients who do not respond and continue to have persisting arrhythmias. Hence, the trial design is not representative for the way doctors will use the treatment at issue *in actual clinical practice*, and the results can therefore not be generalised to that practice either.

Because of this, we must conclude, quoting the last sentence of an editorial in a major medical journal that the GRAP and similar trials “*were excellent studies that were well designed, properly performed, carefully analysed and fairly reported. Unfortunately, they neither asked nor answered the most relevant questions.*”

That this was the case was realised at the time. Doctors take two quite different decisions. They first they decide to start a certain treatment. If the patient’s condition responds as intended, they may then decide to continue the treatment. Hence, the “*intention-to-treat*” principle of the clinical trialist can be decomposed into *intention to start*, and *intention to continue*. It may not always be possible to evaluate both decisions simultaneously in one study.

Based on this thinking, Desmond Julian and I tried to raise interest in Europe to do a trial with the intention-to-continue design shown in Figure 7.

to-treat trial. The consequence of this is that the latter *may not falsify the concept*. Why is shown in Figure 6.

Suppose that the anti-arrhythmic drug used in a trial saves lives when the arrhythmia disappears, but kills if it is continued in patients with persistent

The “intention-to-continue” design...

After “run-in” on active drug: repeat AR assessment

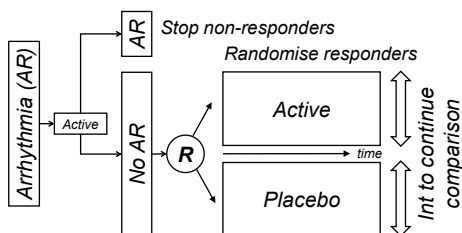
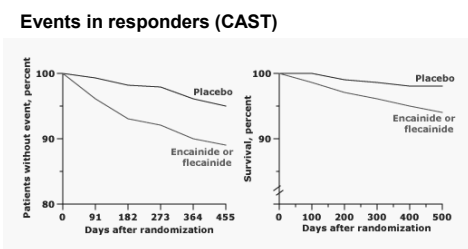


Figure 7

or to placebo. The purpose of this is to determine whether, *conditional on suppression of arrhythmia*, the treatment prolongs life. Treatment in non-responders was to be stopped and then replaced by another drug, after which the whole procedure would start again.

Alas the trial Desmond and I proposed was never done. But the Americans got the message and set up the Coronary Arrhythmia Suppression Trial or CAST. CAST used the same “intention-to-continue” design as shown in Figure 7, using three different anti-arrhythmic drugs.

Figure 8 shows the untoward effect on mortality of continuation of either encainide or flecainide relative to placebo in patients, *and this is very important*, who were all responders in the sense that their arrhythmia had disappeared when they were treated with either of these drugs before randomisation.



Echt DS et al. NEJM 1991;325:781-8

Figure 8

only hope that history will not repeat itself and that another Thomas Moore will one day write a book about coronary stents. What is by no means history is that the real lessons about clinical trials in the prevention of sudden death story have not been learnt at all.

Candidate patients are initially all treated with an anti-arrhythmic drug during a so-called run-in phase. Then, the presence of arrhythmia is determined in each patient again. Those who no longer have arrhythmia are then randomised to either continuation of the drug,

As far as prevention of sudden death is concerned, the rest is history. Thomas Moore could write his book. One can

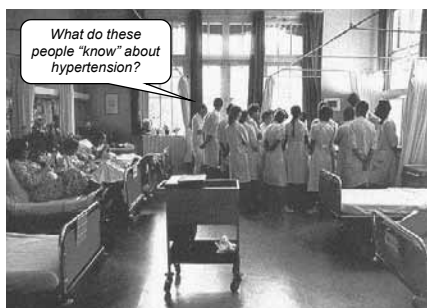


Figure 9

Consider for instance hypertension. In Figure 9, you see a clinical ward in the early 1960-ties. It might have been the Binnengasthuis in Amsterdam, where my dearly remembered father was a lecturer in internal medicine.

At the time, a *hypertensive crisis* was a major problem.

Treating hypertension became a reality however when relatively safe diuretics became available in the mid 1960-ties. The first Veterans Administration trial in patients with a diastolic blood pressure between 90 and 115 mm Hg was published in 1970 (*JAMA* 1970;213:1143-52). Now, what do these white coats and their colleagues of today know about hypertension? Trials have shown that there are drugs that both lower blood pressure and reduce the risk of stroke and other clinical disasters. There aren't a lot of those because not all blood pressure lowering drugs have been studied in large placebo-controlled trials.

Nonetheless, the whole world, the doctors, the industry, the regulators, have concluded from this that blood pressure reduction by any means reduces the risk. All this is however a pure Cartesian concoction of the mind. Yes, we know that there are drugs that lower the blood pressure and lower the risk. But it doesn't follow that risk factor reduction and risk reduction are causally related. Perhaps a diuretic or a beta-blocker has other effects that we don't know anything about, and that the blood pressure reduction is just what may be called an *epiphenomenon*.

There is of course a similarity here with the treatment of arrhythmias and the prevention of sudden death just discussed. Rest assured, I am not suggesting that we are killing thousands of people by blood pressure lowering drugs, the reason being that the traditional intention-to-treat hypertension trials have shown convincingly that blood lowering drugs save lives. But it would be highly relevant for clinical practice if we knew why.

A trial of the design shown in Figure 10 would have told us how relevant blood pressure reduction is for predicting its effect on prognosis. The first

The “intention-to-continue” design...

After “run-in” on active drug: repeat BP assessment

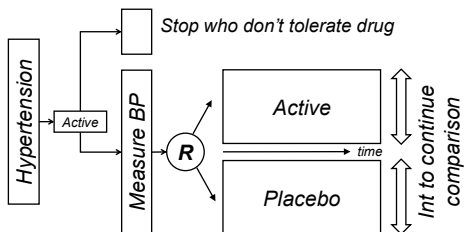


Figure 10

measured again, after which each patient would be randomised to either continuation, or to placebo. We can now determine the blood pressure response before randomisation in each patient, and use this to determine whether the effect on outcome is related to this response.

Alas, such a trial has never been done; not for blood pressure reduction, not for lipid lowering with statins, and so forth. Had such trials been done, we might well think quite differently today about how to treat hypertension. Let me tell you why I think so.

Recently, I have been involved in the design, execution and analysis of the ACTION trial (*Lancet* 2004;364:849-57). This was a large trial in almost 8,000 patients with stable angina pectoris. Long-acting nifedipine GITS was compared to placebo. The study was chaired by Philip Poole-Wilson, present here today also. You wouldn't be surprised to hear that I proposed to use a run-in period on active nifedipine, with measurements of heart rate, blood pressure and perhaps echocardiography before and after. This proposal almost caused the sponsor to withdraw from the project. Surprisingly, most people involved didn't realise that many similar studies had used run-in periods, mentioned only in the small print of the methods section, and not used for any other scientific purpose than getting rid of patients who don't tolerate the drug.

One of the most recent publications emanating from ACTION appeared in *J Clin Epidemiology* 2007;60:720-726. Because we have full access to the data from this independent study – something that is not usually the case – we could analyse the data as if there had been a run-in period, and came to unexpected conclusions.

step would be to select patients with as yet untreated hypertension. These would all be put on an active blood pressure lowering drug, which would be stopped in those who don't tolerate it because of side effects. In those who tolerate the treatment, the blood pressure would be

New overt heart failure:

A. New overt heart failure

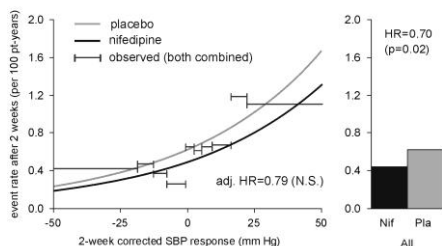


Figure 11

to-the mean is corrected for also. That's why Zoltán Vokó and I call this in the paper the *corrected* response. We then plotted event-rates after two weeks by categories of within-patient blood pressure response separately for patients assigned nifedipine and placebo as shown in Figure 11.

The two-week systolic blood pressure response is plotted on the horizontal axis. Note that there is a very steep relationship between the subsequent event-rate of new overt heart failure and the initial blood pressure response. The more the blood pressure goes down, the less heart failure occurs during follow-up. As indicated by the hazard ratio of 0.70 shown above the bars, nifedipine significantly reduced the incidence of new overt heart failure by 30% when the relationship between event-rate and blood pressure reduction is NOT taken into account. When the analysis is adjusted for the blood pressure response, the effect of nifedipine is only 21% reduction and no longer significant. This suggests that the effect of nifedipine on the incidence of heart failure can be attributed in part to its *blood pressure lowering effect*.

Coronary angiography:

B. Coronary angiography

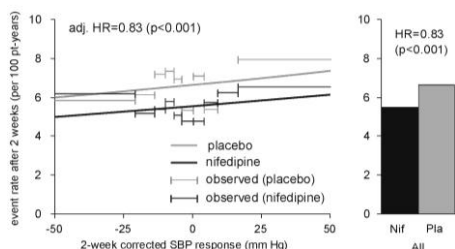


Figure 12

Using data for patients assigned placebo only, we derived a method to estimate the two-week within-patient blood pressure response to either treatment with nifedipine or placebo, taking the baseline value before treatment was started into account. Importantly, the effect of regression-

All this became really striking when we did exactly the same analysis for the need to perform a coronary angiogram for worsening anginal symptoms during follow-up, as shown in Figure 12. This event did not appear to be related to the systolic

blood pressure response at two weeks. In addition, the 27% reduction of this event by nifedipine – hazard ratio of 0.83 – was not changed when the analysis was adjusted for the blood pressure response.

I should stress that the pattern that emerges in this manner is quite different from the results of meta-analyses that have become so popular recently. One by Jan Staessen and co-workers from Leuven is shown in Figure 13.

To most people such analyses confirm that blood pressure reduction, expressed here as the difference between the mean systolic blood pressure in the treatment arms on the horizontal axis, is related to the risk reduction, plotted here as an odds ratio on the vertical axis. I have added two red dots that show the effects observed in the ACTION study on coronary angiography – hazard ratio of 0.83 – and on heart failure – hazard ratio 0.70 – plotted against the difference between the mean follow-up systolic blood pressure that was observed, which was about 5 mm Hg. When you look at the issue in this way, it appears that there is not a great deal of difference how these two events relate to blood pressure reduction.

The upshot from the analysis based on ACTION data as just shown is that different events behave differently in relation to the within-patient blood pressure response. For nifedipine, this seems to suggest that the effect on heart failure and stroke as observed in the ACTION study may be related to its blood pressure lowering action, and the effect on coronary angiography to its anti-anginal action. The only way to assess this experimentally in a clinical trial is to use a run-in period to assess the within-patient blood pressure response. This would be a very simple thing to do in a placebo-controlled trial. When two active treatments are compared, this would be a bit more complicated but it can be done

Ladies and gentlemen, André Knottnerus has observed that *Evidence-based medicine requires medicine-based evidence*. I have extensively explained to you why trials are not always medicine practice based, and therefore generate either misleading evidence – as might have been the case for anti-arrhythmic drugs – or fail to generate evidence that would be highly relevant to medical practice – as is the case for blood pressure lowering drugs, lipid-lowering drugs, and so on.

Allow me to mention just one more reason why evidence from clinical trials is not always medicine-based. During the last decade many large industry sponsored trials have been done comparing different blood pressure lowering drugs, different lipid-lowering drugs, etc. The number of acronyms is so large that it is no longer possible to remember them all.

Let us consider just one typical example, the *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack* or ALLHAT trial (JAMA 2003;288:2981). This was a huge study in more than 33 thousand participants. It was sponsored by NHLBI and the industry. All participants were randomised to three different blood pressure lowering drug regimens, and a subset also to a lipid-lowering drug or usual care.

My problem with this and many other such trials is that either their purpose is not clear, or the relationship between the stated purpose and the actual design is inappropriate. Exceptionally, ALLHAT was pretty clear in stating the question that needed an answer. In the first sentence of the abstract, it is stated that “*the optimal first-step therapy is unknown*”. I agree with that, and it would indeed be useful to solve this question.

But now consider this. Ninety percent of patients had their “*first-step therapy*” long before inclusion as most patients were already being treated for hypertension at the time they started participation in ALLHAT. You may think that this doesn’t matter because otherwise the ALLHAT investigators would not have done it in this way. I disagree. Suppose you have a patient who is on treatment for hypertension with a diuretic already for 5 years, and who has always had a perfectly normal blood pressure since the diuretic was started. Such a patient is perfectly eligible for ALLHAT, and may therefore be selected for participation. If this responder to a diuretic is randomised to a diuretic, nothing will change. On the other hand, if the patient is randomised to an ACE-inhibitor, the treatment that effectively lowered blood pressure thus far is changed to another treatment that may be less effective for the simple reason that treatments that are effective in all patients don’t exist. It follows that if one compares *responders to diuretics* in a randomised trial to either a diuretic, or an ACE inhibitor, the diuretic will win. By the same token, if one compares *non-responders to diuretics* in the same trial, the ACE inhibitor will win.

Only a couple of months after the ALLHAT investigators published in JAMA that diuretics were the best “first choice”, the 2nd Australian National Blood Pressure Study Group published the results of a very similar study (*New Eng J Med* 2003;348:583-92). In that paper Wing et al. conclude that ACE-inhibitors are the winner. This led to a flurry of editorials speculating why the two studies gave different results. As far as I know, none of the opinion leaders writing these editorials pointed out that selection of responders to previous treatment might play a role.

Coming now to the end of this lecture, I can hardly leave this topic without saying a few words about how clinical trials are funded. Around 1980, we didn't worry about that. Investigators did not receive any compensation other than a co-authorship of publications in major journals. Support for managing these trials was restricted to travel and meeting costs. The personnel involved was paid from regular University or Hospital budgets, or in our case by the Interuniversity Cardiology Institute.

All this changed when the concept of the *ondernemende universiteit* or *entrepreneurial university* was introduced in the mid 1980-ties. That the industry was now almost forced to pay for trials was in fact the result of deliberate choices made by society about how to fund medical research. The ever-increasing requests for data from the regulatory authorities played a role too. We should therefore not be surprised that today most of clinical trial research is paid for by the industry.

This has led to what Bodenheimer has called an *uneasy alliance* between investigators and the pharmaceutical industry (*New Eng J Med* 2004;342: 1539). It is easy to be critical here but it should not be forgotten that *it takes two to tango*. The medical profession has been all too eager to embrace industry support for research, but also for congresses and related activities, and is therefore co-responsible.

Criticism helps to define a problem, but rarely solves it. There is no need to repeat today or quote the criticisms that have been made by authorities such as the editor of the *Lancet*. The alliance is there to stay. The question is what can be done to make the alliance more equitable, and retain scientific independence. Here are two proposals for further debate that I would like to leave you with today.

Firstly, I think that major journals such as the *Lancet*, the *British Medical Journal* and the *New England Journal of Medicine* should only publish the results of a trial when the investigators and their sponsors agree to put the full trial data base in the public domain on the day of publication. This sounds outrageous at first sight. But we should not forget that clinical trials are done with the specific purpose to influence what society it is willing to pay for. There is nothing wrong with that. But it goes a bit far to argue that you expect society to pay based on data that are confidential! Availability of the data base to other research would open up completely new ways of using clinical trial data, for instance for the purpose of defining much better than is possible today which patients can be expected to benefit, and by how much well-being gained. Think in this context of the further analysis of ACTION data that I have presented, which was only possible because we happened to have access to the data.

Second, at the moment it is almost impossible to get funding for clinical trials anywhere else than from industry. When you apply for funding elsewhere, the answer is usually “*Oh no, the industry should pay for that*”. It is therefore high time that society realises that massive public funding must be made available to investigators who want to solve a medical practice problem by a clinical trial, so that the investigators can compete with industry. Only this can make the playing field of clinical research more equitable. We would all benefit from this, also the pharmaceutical industry.

Coming to the end, I started out by saying that I have also been appointed at this University as professor of Theory of Clinical Practice. If I have any regrets, one is that I have not been able to do more to advance that particular field. This farewell lecture was an attempt to compensate for this. I explained to you in the past 45 minutes that there are important theoretical lessons about clinical trials that have nothing to do with statistics, but with the theory of clinical practice. My hope is that we will do more in the future to teach *theory of clinical practice* to medical students.

Let me close by speaking a few words of thanks. First of all I would like to thank Olli Miettinen, my supervisor at the Harvard School of Public Health in the mid 1970-ties, long-term source of inspiration and friend until this very day. I really regret that Olli and Judy could not be here today. And I am not alone in this regard. In 1978 Emiel van der Does and myself defended in this same hall our joint thesis on the *Imminent*

Myocardial Infarction Rotterdam or IMIR study. Olli was a member of the committee, as was the late and dearly remembered Dries Querido. Both Emiel and I remember this in gratitude.

Secondly, I would like to thank my former colleagues at the Thorax centre who made it possible to go to Harvard in the first place, then finish the IMIR study, and then make a flying start with the Clinical Epidemiology Group that still exists today. Success had more fathers, Jos Roelandt, Jan Pool, Maarten Simoons, than I can mention here. And what a success it was! I still regret that events eventually forced us apart.

Thirdly, I would like to thank all those who were involved at the time in starting the Centre for Clinical Decision Analysis, which also still exists today.

Fourthly, I would like to thank Bert Hofman, Rick Grobbée and their colleagues for their friendship and the opportunity to continue teaching.

Almost last but certainly not least, I thank Fred van Dalen for his leadership at SOCAR Research, our Swiss-based independent research institute in managing over the years a number of important trials while keeping sponsors involvement at arm's length as much as possible, which wasn't always easy by any measure. Fred and I came together to SOCAR from Rotterdam, thereby extending the excellent collaboration we had before. I think it is fair to say that we have done well together at SOCAR, with the support of Philip Poole-Wilson, Hanjoerg Just, Nicolas Danchin, Peter Dunselman, many others, and a superb staff led in recent years by Bridget-Anne Kirwan. Without them, this lecture would not have been given because studies such as ACTION would never have been done...

Finally, I would like to thank the many students I had the pleasure of teaching over the years at various institutions; and my former PhD students, many of whom are here today. When I was young I was convinced that you go into medicine either to save lives yourself, or to generate the knowledge that clinicians need to save lives. Teaching was not on my list of priorities. That has changed. Communication plays a central role, both in clinical medicine and in research. If you are unable to communicate the *why*, the *what* and the *implications*, you have lost it, both as a doctor and

as a researcher. I learnt from students how to communicate complex ideas.
Because of this I probably learnt more from you, than you did from me.

Thank you for your attention.

Ik heb gezegd.

Het oog spiegelt de patiënt

Rede uitgesproken door prof. P.T.V.M. de Jong ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar in de Epidemiologie van Oogziekten aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op 13 december 2007.

Mijnheer de Rector, Dames en Heren,

Ruim 25 jaar geleden stonden collega Van Lith en ik hier met ons beider oraties. De titel van de mijne luidde: 'Het oog spiegelt de oogarts' Hiermee wilde ik onder meer aangeven dat het oog weerspiegelt wat de oogarts er met haar of zijn kennis en vaardigheden aan weet te verbeteren. Ook dat ontwikkeling van kennis één van de taken is van een hoogleraar oogheelkunde. En tenslotte dat oogspiegelen (figuur 1) tot het domein van de oogheelkunde en niet tot dat van de opticiens behoorde. De oogspiegel, waarvan u hier een van de vele modificaties ziet, is al ruim 150 jaar bekend als instrument om het binnenste van het oog te bekijken.

Vanuit mijn doorgaans klinische insteek, kreeg ik steeds meer behoefte om uitgebreider de achtergronden en uiteindelijk de behandeling van diverse oogziekten te leren kennen. Vanaf 1988 ben ik daarom met twee basisdisciplines gaan samenwerken: met de pathologische anatomie en de epidemiologie.

De epidemiologie is essentieel om lacunes in onze kennis over de causaliteit en de pathofysiologie van vaak nog onbehandelbare oogziekten te vullen. Epidemiologie heeft mij ook schérper gemaakt in mijn klinisch denken. Met de titel van dit afscheidscollege wil ik aangeven dat er in het oog veel méér te spiegelen valt dan het handelen van alleen de oogarts. Ook de patiënt, zijn ziektes en zelfs soms zijn leven laten zich erin zien. Later, als een behandeling eenmaal is ingesteld, toont het oog ook hoe de interactie tussen oogarts en patiënt is verlopen, al hebben we om dat verloop te begrijpen dan wel een toelichting van de zijde van patiënt én arts nodig. Als patiënt en oogarts zich in de spreekkamer aan elkaar voorstellen is dat niet slechts het begin van een ontmoeting tussen twee mensen. Er verbinden zich twee werelden die niet van elkaars opvattingen, zienswijzen, werkwijzen en methoden van probleemoplossen op de hoogte zijn. Toch veronderstellen beide partijen nogal wat omtrent elkaar. De oogarts neemt aan dat de patiënt hem een probleem zal voorleggen waarvoor hij

een oplossing heeft of verwacht wordt te zullen gaan zoeken. De patiënt van zijn kant heeft bedacht dat er 'iets' met zijn ogen of met zijn gezichtsvermogen aan de hand is. Al dan niet op grond van eerdere contacten met medici vermoedt hij dat de oogarts de aangewezen persoon is om hem te helpen met zijn problemen. De eerste handdruk bezegelt dus de aanwezigheid van een complex aan wederzijdse verwachtingen. Beiden, oogarts én patiënt, zetten zich aan het werk. De patiënt vertelt zijn verhaal, de oogarts luistert en zoekt in het verhaal naar medisch relevante informatie. Althans, velen denken dat dat gebeurt of zou moeten gebeuren.

De praktijk is anders en gecompliceerder. De oogarts beschikt op grond van opleiding en ervaring al over een schema, een cognitieve structuur, die als een zeef functioneert. Hij is op zoek naar een herkenbare klacht of symptoom. Onze kennis van symptomen en van ziektebeelden is in toenemende mate gebaseerd op onderzoek. Onderzoek berust op de veronderstelling dat symptomen en ziektebeelden kunnen worden geïdentificeerd door af te zien van de voor deze patiënt specifieke omstandigheden. De oogarts luistert dus niet passief. Hij is actief bezig het verhaal van de patiënt terug te brengen tot de kenmerken van ziektebeelden waarin géén plaats is voor de omstandigheden van de patiënt. Dat is niet slecht, dat is goed. Want juist door die reductie komt de wetenschap in de spreekkamer beschikbaar voor de patiënt. De moderne geneeskunde kán niet zonder reductie.

Hedendaags onderzoek naar het gedrag van artsen wijst echter uit, en dat is ook mijn ervaring, dat die reductie gepaard gaat met verlies van belangrijke waarden. Het reductionistisch zoekproces is dermate dominant dat de meeste artsen al na ongeveer 8 seconden het relaas van de patiënt onderbreken (Groopman, 2007). Het succes van de wetenschap heeft er in die zin toe geleid dat het verhaal van de patiënt er als informatiebron minder toe lijkt te zijn gaan doen. En dat is niet goed, dat is slecht. In die zin kan het oude adagium opgaan 'Success breeds failure'. De patiënt participeert overigens van harte in dit proces. Hij wil niets liever dan dat de dokter in staat is een verhaal te construeren dat uitmondt in een 'Dit is het en dat kan eraan gebeuren.' De patiënt geeft daarom graag de controle op over zijn eigen verhaal; hij streeft er onbewust naar het te vervangen door het verhaal van de dokter. In ultimo is een vilein effect van al deze spreekkameractiviteit dat het ziektebeeld van de patiënt gescheiden raakt van diens leven en lijden. De eerste operatie vindt eigenlijk al plaats voor-

dat tot een operatie besloten is. Cassell (1982) definieerde lijden als een toestand van ernstige angst of smart, geassocieerd met gebeurtenissen die de intactheid van de persoon bedreigen. Daarmee is lijden meer en erger dan pijn alleen. Door zich op lichamelijke genezing te concentreren, door de dichotomie tussen lichaam en geest te accepteren, kan volgens Cassell de arts schade toebrengen aan de patiënt als persoon.

Met betrekking tot reductionistisch medisch handelen is dus sprake van een paradox. Enerzijds zijn medische successen gebaseerd op een toenemend vermogen om verschijnselen van patiënten onder te brengen in diagnostische en therapeutische categorieën. Anderzijds lopen wij het risico juist daardoor schade toe te brengen. Het leek me passend om in een afscheidsrede dat risico met betrekking tot de oogheelkunde eens nader te onderzoeken aan de hand van de klinische praktijk. Niet zozeer houdt mij de vraag bezig óf wij als oogartsen het door Cassell zo trefzeker geformuleerde risico lopen. Wel h \ddot{o} e schade aan de patiënt als persoon zich in de oogheelkunde manifesteert en wat eraan te doen is. Vandaar als titel van dit afscheidcollege: 'Het oog spiegelt de patiënt.' Ik ga daarbij als volgt te werk. Eerst wil ik laten zien hoe het oog ook een spiegel kan zijn voor de aanwezigheid van algemene ziekten. Het kan niet straffeloos worden losgepeuterd uit het lichaam en uit de context van de patiënt. Als men dat wel

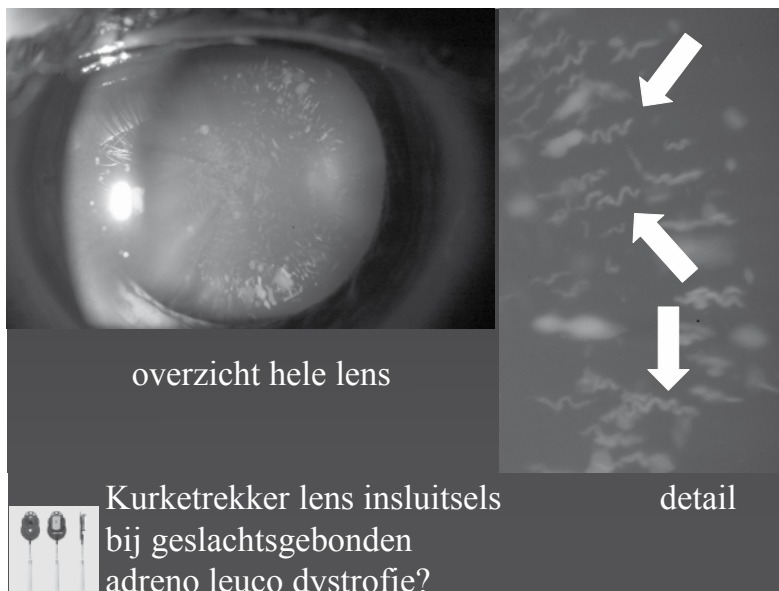


Figuur 1

doet, kan dat soms ernstige gevolgen hebben. Dan wil ik kort aanstippen hoe de huidige organisatie van de gezondheidszorg en het gedrag van oogheelkundigen en paramedici kunnen leiden tot een eenzijdige benadering van patiënten. En vervolgens ga ik in op wat een lerende oogheekunde kan bijdragen aan de genezing van zowel dokter als patiënt.

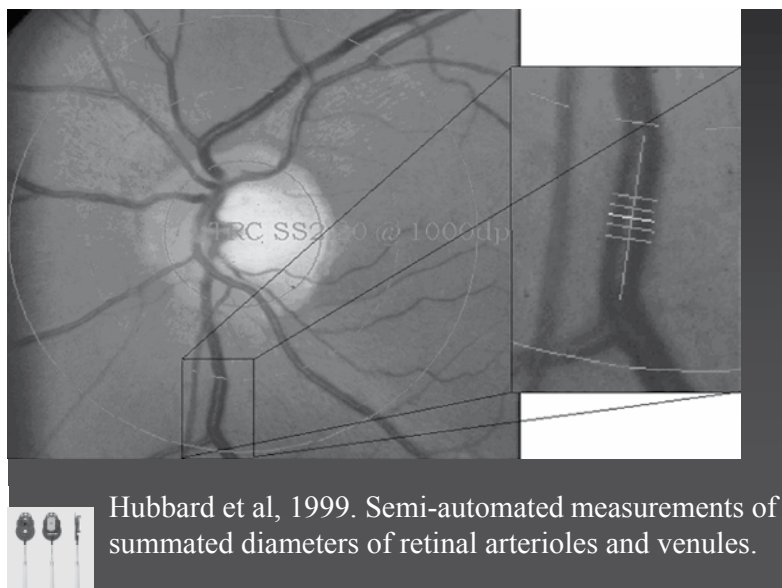
Oogziekten als spiegel van de gezondheid

Het oog is embryonaal uit twee kiembladen ontstaan, het ectoderm, met zowel neuroectoderm waaruit het netvlies ontstaat, als oppervlakte ectoderm waaruit het hoornvlies en de lens, en het mesoderm. Het is dus niet verwonderlijk dat vrijwel elk specialisme in de geneeskunde ziektes kent die ook in het oog tot uiting komen. Zo kunnen wij bijvoorbeeld aan zwarte vlekken in het pigmentblad van het netvlies zien of iemand een verhoogde kans op dikke darmkanker heeft (Gartner syndroom). Een maand geleden dacht ik een nieuwe vorm van staar (figuur 2) binnen de al ruim 80 bekende verschillende staarvormen te zien, die mogelijk samenhangt met draagsterschap van een erfelijke aandoening, namelijk geslachtsgebonden adrenoleucodystrofie. De beschrijving van deze insluitsels in de lens, die ik bij gebrek aan beter 'kurkentrekker' insluitsels heb genoemd, kon ik tot



Figuur 2

nu toe niet in de literatuur vinden. Ook wisten we al sinds de ontdekking van de oogspiegel rond 1850 dat men aan het oog kan zien of iemand hoge bloeddruk heeft omdat in dat geval de slagadertjes van het netvlies nauwer worden. Men ging er al die tijd van uit dat de aders in het netvlies, enkele uitzonderingen daargelaten, een constante diameter hadden en de aders waren daarom de gouden standaard bij oogspiegelen om de diameter van de slagaders mee te vergelijken. Uit longitudinaal epidemiologisch onderzoek van Kamran Ikram bleek echter enkele jaren geleden dat met name de opgetelde doorsneden van de aders in het netvlies een sterk voorspellende waarde hebben voor het ontstaan van ernstige systemische aandoeningen (figuur 3). Ikram toonde na ruim 150 jaar oogspiegelen voor het eerst aan dat de gesommeerde ader doorsneden niet constant zijn maar dat deze tussen verschillende personen sterk kunnen variëren. Mensen met opgezette aders hebben een verhoogde kans op suikerziekte, hersenbloedingen, witte stof afwijkingen in de hersenen, en dementie en hun kans om te overlijden aan hart- en vaatziekten is met 75% sterk verhoogd. Dikkere aders leken het gevolg te zijn van aderverkalking en ontsteking. Deze twee aandoeningen zijn nu niet direct behandelbaar maar beoordeling van de vaatdoorsneden in het netvlies kan wel helpen bij het opstellen van een risicoprofiel voor de patiënt, zoals bijvoorbeeld in de cardiologie

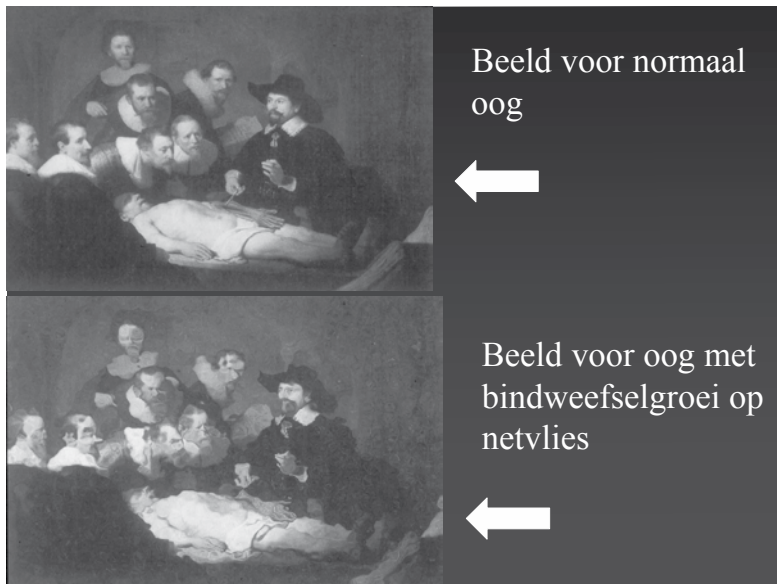


Figuur 3

al gebeurt. Hoe hoger het risico, hoe sterker de motivatie voor de patiënt zou kunnen worden om zich aan bepaalde leefadviezen te houden.

Deze voorbeelden laten zien hoe het oog een verhaal kan vertellen over de patiënt, over een eventueel onderliggend lijden en zelfs over aandoeningen die niet alleen op het oog betrekking hebben maar die ook anderszins nog niet zijn geconstateerd. Het oog dwingt de oogarts aldus ook letterlijk de bredere context van de gezondheid van de patiënt in ogenschouw te nemen. De noodzaak daartoe wordt des te pregnanter als wij ons realiseren wat Cassell zei over het niet-accepteren van de dichotomie: niet alleen het biologische maar ook het geestelijke welbevinden van patiënten is in het geding. Mensen die plotseling slechter gaan zien of deze prognose te horen krijgen, worden vaak depressief zo niet suïcidaal, zoals ik enkele keren meemaakte. Dit wordt gemakkelijk over het hoofd gezien, zoals de volgende casus toont.

Een ongeveer 55 jarige dominee zag ik in het kader van mijn onderzoek naar slijtage van de gele vlek van het netvlies (zgn. ouderdoms macula degeneratie of zoals ik hem liever noem macula aandoening) (figuur 4). Aan één oog zag ze een vertekend beeld, zoals onder in dit plaatje te zien



Figuur 4

is, een teken van (onder andere) beginnende macula aandoening. Na het horen van deze diagnose, gesteld door een opticien en bevestigd door een oogarts, was ze depressief geworden. Ze kon geen diensten, huwelijken of begrafenissen meer voorgaan omdat ze te pas en te onpas in tranen uitbarstte. In de overtuiging dat ze binnen afzienbare tijd permanent slechtziend zou zijn, had ze haar ambt neergelegd. Ik zei, na haar gespiegeld te hebben, dat ze geen maculadegeneratie had, alleen lichte bindweefselwoeking in één oog op het netvlies en dat ik de visuele prognose heel gunstig achtte. Ze stond op in het bijzijn van haar man, zei „Dan ga ik u nu om de nek vallen”, en voegde de daad bij het woord. Toen ik gekomen was van mijn beduusdheid heb ik haar aangeraden haar ambt weer op te pakken.

Het oog weerspiegelt dus ook de gezondheidstoestand van de patiënt, ook gezien in zijn algehele lichamelijke en geestelijke context. Ooglijden laat zich niet reduceren tot wat het oog mankeert. Het spiegelt de patiënt.

Oogheelkunde tussen technologische vooruitgang en fragmentatie

De algemene oogheelkunde is enorm veranderd in de ruim 35 jaar dat ik hem heb uitgeoefend. Van oogheelkundige screening na brilvoorschrift, vaak aan huis bij de oogarts, en doorverwijzing naar een ziekenhuis, gingen steeds meer oogartsen in de algemene praktijk zelf opereren. Het onderwijs en de opleiding tot oogarts zijn veel gestructureerder en zeker in technisch opzicht beter geworden. Oogheelkunde was het eerste specialisme dat een specialistenexamen invoerde, waarbij in vier jaar integraal de hele oogheelkunde wordt geëxamineerd. De opleiding raakt echter ook meer medisch-technisch georiënteerd, waarbij diagnostische machines, de functie van arts én diagnosticus lijken te gaan overnemen.

In de afgelopen 30 jaar is het aantal subspecialisaties binnen de oogheelkunde van ongeveer drie tot 25 gegroeid. Dit zal de kennis en vaardigheid per subspecialist op dat terrein zeker ten goede zijn gekomen, maar houdt ook automatisch meer reductionisme in met de grotere kans het zicht op de gehele patiënt te verliezen. Wat gebeurt er met de patiënt bij een ziekte die het subspecialisme overschrijdt? Niet alleen neemt het risico toe dat hij van het kastje naar de muur gestuurd wordt of dat er een foute diagnose wordt gesteld, maar ook dat er geen oogarts is die hem adviseert wat te doen met al die sub-adviezen. Als voorbeeld kan men denken

aan een patiënt met suikerziekte waarbij oogafwijkingen kunnen ontstaan in vier van deze 25 deelgebieden, medisch netvlies, chirurgisch netvlies, staar en neovasculair glaucoom, afgezien van zeldzamere complicaties. Ik ben er om die reden altijd een voorstander van geweest dat iedere oogarts enkele 'algemene' oogheelkundige spreekuren houdt en daarnaast een of meer subspecialismen beoefent. Een groter gevaar is echter dat de reducerende subspecialist over een steeds beperkter arsenaal aan algemeen oogheelkundige kennis en technieken beschikt, een arsenaal dat echter wél zijn impliciete denkkader gaat beheersen. De arts zoekt bij de patiënt de aanknopingspunten voor de bruikbaarheid van de inhoud van zijn timmerkist. Subspecialisatie gaat bovendien niet zelden gepaard met territoriumdrift die inmenging moeilijk maakt.

In zeker opzicht is patiëntenzorg complexer dan research omdat het aantal variabelen tussen patiënten maar ook binnen een persoon per definitie groter is dan het aantal variabelen in een strakke onderzoeksopzet. Zelfs door uitstekende klinici zal de 'juiste' diagnose niet altijd gesteld worden, laat staan dat deze diagnose geheel overeenkomt met het gepresenteerde klachtenpatroon of de onderzoeksresultaten. Ik denk niet in het minst omdat onze al genoemde, vaak beschrijvende, oogheelkundige diagnostiek te weinig inzicht biedt in de pathofysiologie. Daarbij zijn de diagnostische technieken en criteria aan verandering onderhevig en speelt ervaring een belangrijke rol. Bij klinische testen hebben we de sensitiviteit en de specificiteit ontwikkeld om met deze onzekerheid om te gaan. Echter de context van de patiënt bepaalt nog veel méér hoe zeer hij onder iets lijdt dan de uitslag van een bepaalde test. De volgende patiënt die door zijn huisarts naar mij werd verwezen vanwege staar, demonstreert dat duidelijk.

Hij was bijziend, had inderdaad duidelijke staar aan beide ogen, verder geen oogafwijkingen en een binoculaire gezichtsscherpte die nog maar 15% van normaal was. Deze lage visus leek zeker een operatie indicatie, ook volgens onze toentertijd strengere indicatiestelling. Ik was ervan overtuigd dat hij bij een operatie baat zou hebben en zei hem dat ook. Echter op mijn vraag of hij nog alles kon doen wat hij wilde, ondanks zijn lage gezichtsscherpte, antwoordde hij: „ja.” Hij kon zich prima thuis redden, lezen ging goed met een wat sterkere lamp, hij reed geen auto, fietste niet meer en in televisie was hij niet geïnteresseerd. Ik sprak af dat hij contact zou opnemen als zijn klachten toenamen. Toen ik enkele jaren later niets meer van hem gehoord had en ik mij afvroeg of hij zo bang was voor de

ingreep dat hij, inmiddels geïnvalideerd, nog steeds niet geopereerd wilde worden, heb ik contact opgenomen met zijn huisarts en de situatie uitgelegd. Deze ging langs de patiënt en vertelde mij daarna dat de oogheelkundige situatie stationair was. De patiënt, een Nederlandse topwetenschapper, was nog steeds zeer content en had nog geen behoefte aan een operatie. Ik was verbaasd. Maar waarom eigenlijk? Mijn denken was geheel beheerst geweest door de mogelijkheid om met behulp van operatief ingrijpen het gezichtsvermogen van de patiënt te verbeteren. Dit is ook altijd het impliciete ‘Leitmotiv’ geweest bij de opleiding tot oogarts: Als je iemands klacht verhielp, zijn gezichtsscherpte of gezichtsveld maar zo goed mogelijk maakte of de achteruitgang zoveel mogelijk afremde, was de patiënt automatisch tevreden of hoorde hij dat in ieder geval te zijn. Was dit wat de Australische filosoof Douglas Gasking (1955) een ‘incorrigible proposition’ noemde? „Incorrigible propositions” beschouwt hij als impliciete en vaak voor de persoon diepgewortelde, onbewuste proposities of uitgangspunten die aan vrijwel elk menselijk handelen inherent zijn. De functionele betekenis van gezichtsscherpte verbetering voor deze patiënt had ik bijna over het hoofd gezien. Gelukkig kweet de patiënt zich voortreffelijk van zijn taak de regie in eigen hand te houden.

Met een aanmerkelijke vergroting van de mogelijkheden die een gesubspecialiseerde oogheelkunde biedt, is het niet ondenkbaar dat de spiegelingen van het oog, de signalen die het geeft omtrent de patiënt en zijn klachten, niet beter maar juist moeilijker worden verstaan. Zo zag ik bijvoorbeeld diverse keren een patiënt die na een hoornvliestransplantatie alleen met het getransplanteerde oog wél beter zag maar met beide ogen samen slechter dan voor de operatie. Dit kwam omdat het beeld vóór de operatie zo wazig was dat het nauwelijks stoorde. Na de operatie was het echter scherper maar nog steeds niet optimaal en verstoorde daardoor het zien met het goede oog. Ik schetste u dat sub-specialisatie tot overmatig reductionisme kan leiden. Echter ook de organisatie van de zorg kan hiertoe bijdragen. Ik zal u iets vertellen over institutionele invloeden op reductionisme en gezien de complexiteit hiervan zal ik mij in het volgende deel tot enkele actuele ontwikkelingen beperken.

Institutionele invloeden

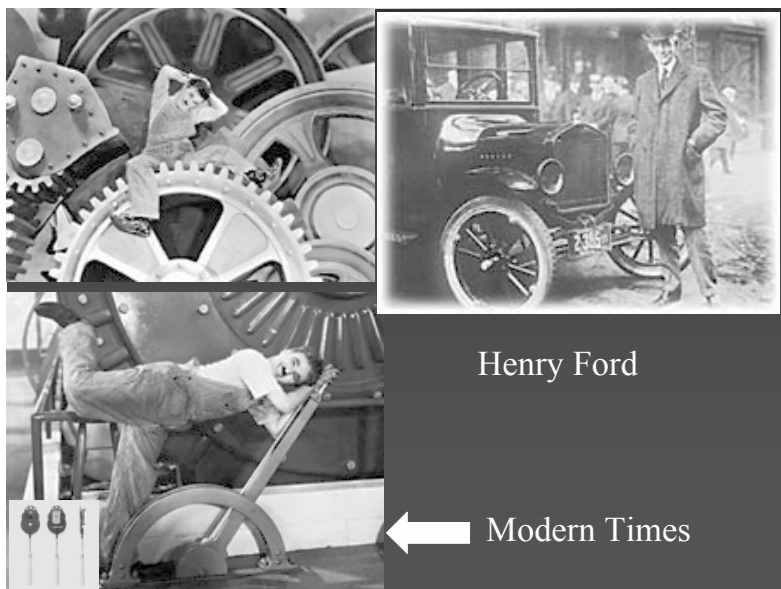
Publieke verantwoording van kwaliteit en kosten is noodzakelijk. De invoering van diagnose-behandelcombinaties of DBC's als beheersmoge-

lijkheid in een algemeen maatschappelijke tendens om zaken stuurbaar te maken, is een keuze van overheid en financiers om hier grip op te krijgen. De recente invoering van DBC's is wel een risicofactor voor verder reductioneren. Het oogheelkundig handelen wordt ten behoeve van de administratieve beheersing ervan in deelhandelingen opgesplitst. Door invoering van DBC's kan de rijke traditie van behandeling van afwijkingen in de fysiologie en fysiologische optica in de oogheelkunde, waarbij in essentie geen tijdslimieten werden gesteld, worden miskend. Oogheelkunde wordt daarbij gereduceerd tot een 50-tal concreet genoemde DBC diagnoses. Hoewel hiervoor niet primair ontworpen, DBC's waren immers een onderdeel van een beheersproces, ligt het voor de hand dat DBC-oplossingen daarbij ook sturend worden bij de identificatie van problemen. Ons blikveld wordt door de DBC's kleiner, maar de resultaten worden beter meetbaar en beheersbaar voor de verzekeraars en overige beleidsmakers. Een ander aspect van de invoering van de DBC's kan zijn dat door grotere 'efficiëntie' ook beknipt gaat worden op de diagnostiek en het aantal controles na een ingreep.

Het ligt in de lijn der verwachtingen dat de DBC's het noodzakelijke contact tussen oogarts en patiënt, waartussen nu steeds meer technische assistenten geplaatst worden, verder onder druk zal zetten. Meenden rond 1982 de oogartsen de opticiëns te kunnen verbieden ogen na te kijken, nu is de situatie soms geheel omgekeerd en hangt het van de optometrist af of die het nog nodig acht dat er een oogarts bij moet komen. Sommige maatschappen gaan er prat op dat ze zich door inzet van deze hulpkrachten alleen nog maar met hun 'core-competenties,' (wat bedoelen ze in 's hemelsnaam?) hoeven bezig te houden. Technisch hulppersoneel kan zeer wel ingezet worden voor betrekkelijk eenduidige, specifieke en te standaardiseren zaken. Ik denk aan refractie, oogdrukmeting, of het beoordelen van netvlies foto's op afwijkingen door suikerziekte. Echter hoe complexer de vraagstelling wordt, hoe meer fouten er door beperkt geschoold personeel gemaakt zullen worden. Ik heb ongeveer 40 jaar lang oogheelkundige assistenten in de diverse fasen van hun opleiding tijdens mijn supervisie op de polikliniek meegemaakt. Mijn ervaring was dat ongeveer één derde van hen zaken over het oog zag of zich concentreerde op afwijkingen waarvoor de patiënt helemaal niet kwam. Daarvoor waren ze in opleiding. De vraag is echter of dit bij lager opgeleide technische assistenten niet nog meer het geval zal zijn. Wat men niet kent, mist men bij kijken en andersom valt mijn 'kurkentrekker-lens' alleen op bij diegene

die veel normale lenzen gezien heeft. Aristoteles zei al: „Alles wat waargenomen wordt, wordt waargenomen op de wijze van de waarnemer.” Kant zei puntiger, deels duidend op oncorrigeerbare proposities: „We kijken met een bril die we niet kunnen afzetten.” Sub-specialisatie en arbeidsdeling maken het opbouwen van routine gelukkig mogelijk. In het algemeen kan gesteld worden dat een zekere mate van routinisering van medische arbeid voordelen biedt vanwege kwaliteitsbevordering en grotere efficiëntie. Deze voordelen kunnen echter te niet worden gedaan als er sprake is van afwijkingen die met behulp van de routine niet waargenomen kunnen worden. Dus hoe onafhankelijker men de technische assistenten wil laten werken, hoe beter getraind ze moeten worden en hoe moeilijker hun taken hoe meer supervisie nodig is.

Een ander aspect is dat routinematige, medische arbeid ernstig gedraineerd kan raken, dat wil zeggen er treedt afstomping op. Dit was de achilleshiel van het productieproces in het begin van de 20^e eeuw (figuur 5), ook wel aangeduid als de tijd van Fordisme en Taylorisme. Het kenmerkend organisatieprincipe was arbeidsdeling door vergevorderde taakspecialisatie. Deze praktijk stelde het management in staat het werk te doen verrichten door laaggeschoolden, die zich konden toeleveren op eenvoudige



Figuur 5

taken, die aan 'de lopende band' konden worden uitgevoerd. In die tijd werd dit bejubeld, niet alleen omdat Ford zelf hier heel rijk van werd, maar ook omdat zijn arbeiders met dit afstompende werk beter verdienden dan voorheen. Bovendien daalde de prijs van een Ford van 780\$ in 1910 tot 360\$ in 1914 en werd daardoor ook voor de gewone man betaalbaar. De industriëlen van die tijd werden geholpen door wat men toen de principes van 'scientific management' noemde. Eén van de belangrijkste vertegenwoordigers van die stroming in het management denken was Taylor. Hij reduceerde arbeid tot een geheel van verrichtingen waardoor met behulp van zogenaamde 'time-and-motion-studies' arbeid in kaart gebracht kon worden, bijvoorbeeld moer op de bout in 14,7 seconde. Hierdoor kon elke handeling in geld worden gewaardeerd. De economische ontwikkeling van de 20e eeuw zou zonder Fordisme en Taylorisme waarschijnlijk niet denkbaar zijn geweest, maar anderzijds waren de immateriële kosten enorm. De afstomping van arbeiders, die hun werk in mechanische taken zagen opgedeeld, zie *Modern Times*, en wier enige binding aan het arbeidsproces bestond uit de geldelijke beloning die zij voor hun werk ontvingen, eisten een grote tol. Naarmate productieprocessen complexer werden, bleek dat niet alleen de inzet van hun handen maar ook die van hun hoofd noodzakelijk was en dat men zich daarvan alleen kon verzekeren als zij invloed konden uitoefenen op het productieproces. Fordisme en Taylorisme behoren in de industrie goeddeels tot het verleden en robots gaan mensen vervangen. Een moderne variant hiervan was de refractiechirurgiefabriek van Fyodorov (figuur 6). Rond 1986 introduceerde Fyodorow dit systeem in de Russische oogheelkunde. Patiënten draaiden, op een lopende band liggend, onder de microscoop van de operateur door, waarbij Fyodorow op tientallen monitoren kijkend, hun verrichtingen controleerde. Het zou ongetwijfeld ongenueanceerd zijn om te zeggen dat we in de zorg bezig zijn het Fordisme en het Taylorisme opnieuw uit te vinden. Toch dringt zich een vergelijking met de huidige beheersmechanismen zoals de DBC's op. De druk tot taakspecialisatie en routinisering van de arbeid is groot. En ja, er *zijn* tekenen van zelfvervreemding, gebrek aan waardering, demotivatie en afstomping binnen de oogheelkunde merkbaar. Deze vervlakking kan zich ook uiten in de communicatiepatronen binnen behandelteams. Men zal de routine niet gauw willen verstoren om nader onderzoek in te stellen. Het risico voor diagnostisch falen maar ook voor ingrepen die in de context van de patiënt niet passend zijn, is groot wanneer bovendien bij het hóógst kennisniveau de uiteindelijke verantwoordelijkheid berust, geheel in lijn met het Fordisme. Vooral als op dat niveau het minste sprake



Figuur 6

is van contact met patiënten. We lijken aldus beklemd geraakt tussen een keuze voor een romantische maar weinig realistische terugkeer naar de een-op-een relatie tussen patiënt en oogarts-generalist en een fabrieksmatige organisatie van het werk. Het lijkt erop dat we noch in staat zijn alternatieven te bedenken voor ons verleden, noch voor Fyodorow. Zou de oogheelkunde overigens niet beter en goedkoper worden wanneer we de zeer lang en dus duur opgeleide oogartsen de diagnoses en indicaties voor behandeling laten stellen, routine ingrepen als ooglid, refractie- of staaroperaties door technische assistenten laten uitvoeren, en daarna de begeleiding weer bij de oogarts zouden leggen?

Samenvattend leiden de 'losse verkoop' van behandelingen zoals onder andere bij de refractiechirurgie, de technologisch en financieel gedreven sturing van patiënten naar een bepaalde behandeling en tot op zekere hoogte de invoering van de DBC's tot een versterking van het reductionisme. Nogmaals: een moderne geneeskunde kán niet zonder, maar hier moeten we oppassen het kind niet met het badwater weg te gooien. Primair hoort de oplossing van het probleem van de patiënt in de context van diens gezondheid en diens kwaliteit van leven te liggen, gebaseerd op een zorgvuldige afweging van 'voors' en 'tegens.' In het laatste deel van mijn

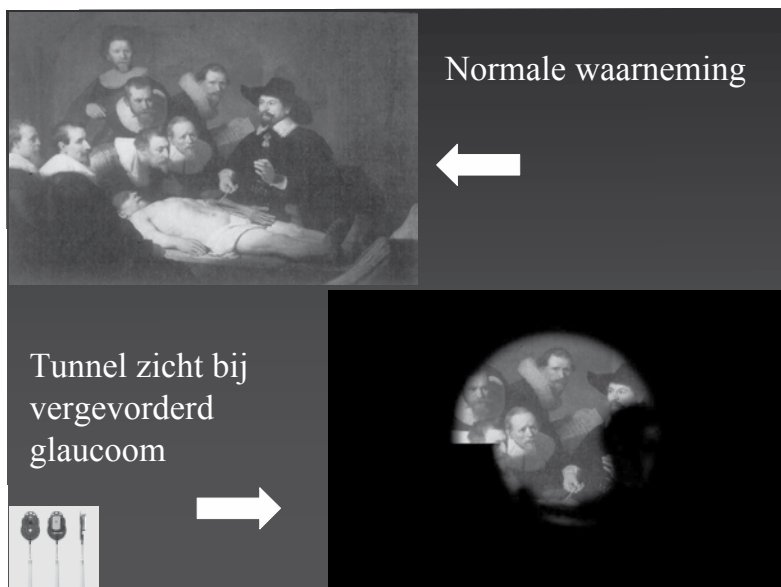
rede wil ik met u nagaan welke belemmeringen de oogheelkunde moet aanpakken om haar lerend vermogen te vergroten.

Naar een lerende oogheelkunde

Hoogwaardige medisch-technologische omgevingen waarin moeilijke problemen worden aangepakt, kenmerken zich niet alleen door de aanwezigheid van patiënten, gekwalificeerde specialisten, gespecialiseerde technici en geavanceerde apparatuur. Hun hoogwaardigheid is vooral ook gelegen in de kwaliteit van de interactie tussen de samenstellende groepen, met andere woorden in het lerend vermogen van het systeem. Dat is geen nieuw inzicht. In high tech omgevingen is juist aan dit aspect van innovatie en ontwikkeling veel aandacht besteed, zoals binnen het M.I.T. Peter Senge aldaar heeft er een boek aan gewijd, met de bedoeling zijn opvattingen voor leken begrijpelijk te maken. Mede als gevolg daarvan zijn grote en kleine ondernemingen zich steeds meer bewust geworden van het feit dat hun capaciteit om te overleven en te concurreren goeddeels afhangt van hun vermogen tot leren. Zij weten dat zij de ontwikkelingen in hun omgeving moeten vertalen naar de gevolgen voor hun interne functioneren en zij begrijpen dat hun medewerkers op alle niveaus van de organisatie, ieder vanuit eigen verantwoordelijkheid, die gevolgen in hun eigen handelen moeten verdisconteren. Hoever staat dit niet af van het Fordisme en het Taylorisme dat ik met u besproken heb!

In zijn boek 'De vijfde discipline' vertelt Senge het verhaal van de gekookte kikker. Het gaat als volgt: Wanneer je een kikker in een pan kokend water gooit, zal die meteen proberen eruit te springen. Maar stop je kikker in water van kamertemperatuur en je maakt hem niet aan het schrikken, dan blijft hij zitten. Wanneer je nu de pan langzaam opwarmt, gebeurt er iets heel interessants. Zolang de temperatuur niet boven de 27 graden komt, gebeurt er niets en lijkt de kikker het zelfs heel prettig te vinden. Boven de 27 graden wordt de kikker suffer en suffer, totdat hij niet meer uit de pan kan klimmen. Hoewel niets hem tegenhoudt, blijft die kikker daar zitten en wordt gekookt. Waarom? Omdat het overlevingsmechanisme van de kikker erop gemaakt is te reageren op plotselinge veranderingen in zijn omgeving en niet op langzame, geleidelijke temperatuurstijgingen. Laat ik u demonstreren dat dit in de oogheelkundige praktijk ook gebeurt.

Een intelligente, 50 jarige vrouw met glaucoom die al 22 jaar bij dezelfde oogarts voor controle van haar aandoening was en die trouw druppelde om de oogdruk omlaag te brengen kwam op mijn spreekuur. Ook haar grootmoeder, vader en broer hadden deze ziekte en dat had ze haar oogarts verteld. Gezichtsveldonderzoek werd regelmatig verricht en het gezichtsveld was telkens niet noemenswaardig achteruit gegaan ten opzichte van de voorgaande meting. Nooit had haar oogarts gezegd dat ze aan deze ziekte blind kon worden of dat haar gezichtsveld, ondanks behandeling, achteruit ging (figuur 7). In de laatste figuur ziet u hoe iemand met matig ver gevorderd glaucoom de anatomische les waarneemt. Mevrouw had een goede gezichtsscherpte die ruim boven de minimum norm voor haar rijbewijs was. In een kort tijdsbestek deden zich echter drie incidenten voor. Eerst behoeft haar promotor haar en zichzelf voor een plotselinge dood door vlak voor een spoorwegovergang met rode knipperlichten bij een naderende trein 'stop' te roepen. Kort daarop veroorzaakte ze een aanrijding met forse blikschade. Patiënte vermoedde dat het moment was aangebroken om niet meer zelf te rijden. Vanwege het ingrijpende karakter van die beslissing vroeg ze haar oogarts om advies. Deze zei dat haar gezichtsvermogen nog aan de wettelijke eisen voldeed en liet de zaak verder in het midden. Op weg naar huis van de garage met haar zojuist



Figuur 7

gerepareerde auto, veroorzaakte patiënte een nieuwe aanrijding. Pas toen drong de ernst van haar gezichtsvelduitval écht tot haar door. Tijdens het enige consult bij mij daarna kwamen vragen naar boven hoe lang ze nog kon blijven zien, of ze door kon gaan met haar proefschrift, hoe de kansen waren voor haar dochter om de aandoening te krijgen en hoe het nu verder moest. Deze vragen waren niet eerder aan de orde geweest. En dat is eigenlijk het meest opmerkelijke aan deze casus. Kennelijk heeft zich in een lange behandelperiode een proces van gewenning voltrokken waardoor noch de patiënte noch de behandelaar essentiële vragen hebben gesteld of wellicht zelfs nog kónden stellen. Beiden, patiënte én behandelaar, hebben zich laten koken, waarbij ik opmerk dat in mijn visie toch de behandelaar primair verantwoordelijk blijft als de watertemperatuur oploopt. Dit voorbeeld leert ons dat de professionele oogarts zich voortdurend bewust moet zijn van de kwaliteit van zijn waarnemingen. Had hier, na zoveel jaar, niet eens een ander in moeten meekijken of had het gezichtsveld niet eens met dat van 5 jaar geleden vergeleken moeten worden? Was hier sprake van twee oncorrigeerbare proposities bij de oogarts? De een dat hij zich niet realiseerde dat zijn behandeling onvoldoende effect had en de tweede dat hij zijn patiënte zo lang mogelijk haar rijbewijs wilde laten houden? Het gaat hier niet om de vraag of er fouten zijn gemaakt, het gaat er hier om hoe wij werkprocessen zodanig kunnen organiseren in een lerende organisatie dat deze rampen kunnen worden voorkómen.

De reductionistische ontwikkelingen die ik met u besproken heb, zijn overwegend van het door Senge gememoreerde type. De losmaking van het oog uit het lichaam, de groei van de behandel mogelijkheden, het ontstaan van subspecialismen, de bureaucratisering van het medisch handelen: zij ontstonden niet van gisteren op vandaag. Ze zijn een voorbeeld van geleidelijke verhitting. De kikker was vanwege zijn ingebouwde beperkingen niet meer in staat zich te bewegen. Van ons als oogartsen mag verwacht worden dat wij wel ons lerend vermogen niet alleen kunnen richten op de groei van diagnostiek en behandelingsmogelijkheden, maar op álle aspecten van de oogheelkunde met de patiënt als essentieel middelpunt. De 'oncorrigeerbare proposities' van Gasking zijn geen natuurverschijnsel, maar moeten door reflectie en experiment weer corrigeerbaar worden gemaakt.

Onvermijdelijk volgt hier de vraag: wat te doen? Hoe kan de oogheelkunde zich in de zin van Senge, tot een lerende organisatie ontwikkelen? In

de wetenschap dat ik het echte werk aan een nieuwe generatie zal moeten overlaten, durf ik u wel enkele ontwikkelingslijnen te schetsen, met een scheel oog gericht op de ervaringen die elders zijn opgedaan.

In de eerste plaats lijkt mij dat wij het *maken van fouten* niet langer als een anomalie moeten behandelen. Fouten vormen de brandstof van elk leerproces en kunnen waardevol zijn als middel tegen groepsdenken. Zij dienen onderscheiden te worden van blunders. Blunders zijn vermijdbaar, fouten niet. Naast successen moeten fouten behoren tot de normale professionele gespreksstof. Een deel van ons werk moet erop gericht zijn fouten op te sporen en ze tot onderwerp van gesprek te maken. Wellicht dat we dan ook niet meer van fouten spreken, maar eerder van correctiepunten, dus de positief geformuleerde vraag stellen: hoe kan het beter?

In de tweede plaats en met het voorgaande verbonden, is het noodzakelijk dat wij op onszelf en op de organisaties waarbinnen wij ons werk verrichten, de ruimte veroveren om systematisch met elkaar over onze werkwijzen en praktijken van gedachten te wisselen. Ik doel daarmee niet alleen op conferenties en refereerbijeenkomsten, maar op regelmatig gehouden patiëntenrapport, intercollegiale toetsing en mogelijk zelfs status onderzoek.

Een moderne organisatie van de zorg vereist vervolgens dat wij in onze reflectie nadrukkelijk het *para-medisch personeel* betrekken. Zij zullen mogelijk in de toekomst niet degenen zijn aan wie wij, oogartsen, louter het gestandaardiseerde werk overlaten. Integendeel, zij moeten zich kunnen ontwikkelen en kunnen doorgroeien in hun vak. Hierbij kunnen zij belangrijke medespelers worden in het team, waarmee ik doel op een groep op elkaar ingespeelde professionals die duidelijke topprestaties nastreeft. Dit zal alleen lukken als de oogarts zich steeds meer als een *kennismanager* gaat opstellen. Het zou daarbij mooi zijn als ook de opleidingskolommen van para-medici, hier vooral gespecialiseerde verpleegkundigen, orthoptisten en optometristen, aan de bovenzijde niet meer beknot zouden worden.

In de vierde plaats moeten wij ons bezinnen op de vraag hoe wij onze eigen *drukke* organiseren en hoe wij deze *onder beheer* kunnen krijgen en houden. In de gezondheidszorg en ook in de oogheelkunde bepaalt het aanbod weliswaar deels de vraag, maar wij hoeven ons daar niet willoos tegenover op te stellen. Wij kunnen hieraan bijdragen door selectief te zijn

in onze aandacht, een onderzoekende houding te hebben ten opzichte van vernieuwingen die niet altijd verbeteringen zijn, en begripvol maar kritisch de patiënten, die een zeker consumentisme niet altijd vreemd is, een spiegel voor te houden en te leren verantwoordelijk te zijn voor zichzelf.

Een vijfde punt betreft de organisatie van het werk. De leercurve is, zoals bij allen, ook bij de oogarts een geleidelijke. Hij spiegelt en begint steeds meer te zien. De manier waarop wij het werk organiseren, moet leiden tot een verbeterd zicht bij oogarts, paramedicus en bij de patiënt. Dat kan alleen als wij met elkaar *meekijken*. Waar perceptie dubbelzinnige informatie kan opleveren, moeten op zijn minst vier ogen meegekeken hebben. Ik heb u meerdere handelingen geschetst, die traditioneel tot het domein van de oogarts behoorden en die zich lenen voor overdracht aan derden.

De oogheeskundige zorg, een zesde punt, voltrekt zich niet in een maatschappelijk vacuüm. De beroepsorganisaties kennen hun tradities en hebben zich bij het bepalen van hun opstelling niet zelden laten leiden door de korte termijn belangen van de beroepsbeoefenaars. In deze drukte kan hen gemakkelijk de inhoudelijke greep op de toekomst van het vak ontglippen. Ik meen dat de invoering van twee nieuwe criteria hen hierbij een handvat kan verschaffen: Elk beleid wordt beoordeeld op 1) zijn gevolgen voor de kwaliteit van leven van de patiënt in plaats van alleen zijn ziektebeeld en 2) op de wijze waarop oogheeskunde en zijn beoefenaars zich kunnen ontwikkelen tot een organisatie die haar maatschappelijke verantwoordelijkheid volledig draagt. Het kan in ieder geval opleveren dat een nieuw evenwicht in de aandacht voor materiële en immateriële belangen ontstaat.

Dames en Heren. De keuze van een vak en in geval van geneeskunde van een eventuele specialisatie zal voor veel jongeren, ook tegenwoordig niet eenvoudig zijn. Na lang wikken en wegen heb ik mijn promotor Jongkees, een keel-neus-oor arts, die telkens vroeg wanneer ik aan mijn opleiding begon, in 1970 aarzelend verteld dat ik ogen toch mooier vond. Misschien wel omdat ik vaak in de bijbel had gelezen dat God zag dat het goed was, maar nooit dat hij róók dat het goed was. Ik heb tot de dag van vandaag geen moment spijt van deze ommezwaai gehad. Oogheeskunde is een prachtig vak waarin men dagelijks geconfronteerd wordt met de waanzinnig interessante facetten van het visuele systeem. Oogheeskunde is ook een dankbaar vak, ook voor de oogarts, omdat veel klachten van patiënten vaak in betrekkelijk korte tijd te verhelpen zijn. Dit is mijn belang-

rijkste boodschap aan studenten en sommige jonge, ook nieuwsgierige, collegae die weg dreigen te drijven van de universitaire klinieken omdat daar hun vermeende geluk, gebaseerd op materiële verwachtingen, niet te halen is. Ik heb daar ruim 40 jaren kliniek en research, met uitstekende medewerkers, kunnen combineren en wat is er mooier? Wij moeten ons bewust blijven van het verschil tussen de werkelijkheid en de gehanteerde theorie erover, leidend tot vervreemding van de patiënt in zijn omgeving, van reductionisme, en van de actoren die de oogarts-patiënt relatie beïnvloeden. Als wij proberen zoveel mogelijk expliciet onze adviezen aan de patiënt af te stemmen op zijn eigen context en keuzes, zal dat het geluk van alle betrokkenen aanzienlijk vergroten.

Ik dank u allen zeer voor uw komst vandaag en vooral diegenen waarmee ik in mijn professionele leven een goed contact heb gehad. I would like to thank all speakers who came from so far for their wonderful papers, adding so much more lustre to this memorable day. I sincerely apologize that the odds were against you to give this double Dutch lecture in English. Mijn grootste dank gaat natuurlijk uit naar de patiënten die mij nog dagelijks bijscholen in het spiegelen, naar mijn begeleider op mijn eerste stappen in de sociologie der oogheelkunde, Nic van Dijk, en naar diegenen die met mij aan mijn grote, oogheelkundige avontuur zijn begonnen.

Ik heb gezegd.

Referenties:

1. Cassell E.J. The nature of suffering and the goals of medicine. *New Engl J Med.* 1982;306:639-45
2. Gasking D. Mathematics and the world. In Anthony Flew (ed.), *Logic and language*. Garden City, N.Y. Doubleday and Company. 1955.
3. Groopman J. *How Doctors Think*. Boston. Houghton Mifflin. 2007.
4. Senge PM. *The fifth discipline. The art and practice of The learning Organization*. 1990 Doubleday.

Oraties

Over patiënten, populaties en de hippocratische
epidemiologie

A. Hofman

Diagnostiek en therapie in beeld:
kennis, keuzes en kunst

M.G.M. Hunink

Geneesmiddelenbewaking in Nederland

B.H.C. Stricker

Over determinanten en determinisme

C.M. van Duijn

Over patiënten, populaties en de Hippocratische epidemiologie

Oratie uitgesproken door dr. A. Hofman bij de aanvaarding van het ambt van gewoon hoogleraar in de Epidemiologie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op donderdag 23 april 1992.

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

De epidemiologie is de medische wetenschap die de frequentie van ziekte bestudeert. Het is een benadering van geneeskundige problemen die in deze tijd grote populariteit geniet. Er zijn hooggestemde verwachtingen over de rol van epidemiologie bij het wetenschappelijk onderzoek aan het ziekbed, en bij de individuele patiëntenzorg. Ook het vertrouwen in de bijdrage van de epidemiologie aan het oplossen van problemen van de openbare gezondheidszorg kent nauwelijks grenzen. Het optimisme is zelfs zo groot dat zij die beslissingen over de geneeskunde en gezondheidszorg moeten nemen, epidemiologisch onderzoek als onmisbaar voor hun werk zien. De epidemiologie lijkt de panacee van geneeskunde en gezondheidszorg.

Dit alles is misschien wat veel voor een vak dat de eenvoudige opdracht heeft om de frequentie van ziekte te bestuderen. Het leek mij daarom goed bij deze gelegenheid terug te gaan tot de oorsprong, en te pogen enkele lessen over het wezen en de toekomst van de epidemiologie te leren uit het verleden.

Het verleden van de epidemiologie

Eerst neem ik u daarbij graag mee naar het begin van deze eeuw, toen de epidemiologie zich in een diepe crisis bevond. Die crisis was vooral veroorzaakt door de opkomst, in de tweede helft van de negentiende eeuw, van de bacteriologie. Het bacteriologisch laboratoriumonderzoek was, sinds Koch en Pasteur, zeer effectief gebleken in het vaststellen van de oorzaken van infectieziekten. Deze ontwikkeling liet een epidemioloog achter die zich vertwijfeld afvroeg wat hij kon bijdragen aan het vinden van ziekteoorzaken. In die vertwijfeling sprak hij over de 'causa causans', en de 'causa causarum', en over de rol van omgevingsfactoren, die overigens slechts vaag werden aangeduid. Het is enigszins pijnlijk deze uitingen

van de malaise van de epidemiologie te lezen, en men krijgt de indruk van een vak dat moribund is en slechts nog drijft op een groot verleden. Des te groter is dan de verrassing om de epidemiologie in de tweede helft van deze eeuw glorieus te zien herrijzen.

Er zijn verschillende redenen te geven voor de overleving en nieuwe bloei van de epidemiologie. Een van de belangrijkste was dat de epidemioloog ging samenwerken met de bacterioloog en zelf in zekere zin bacteriologisch onderzoek ging doen. Major Greenwood, de eerste hoogleraar epidemiologie aan de London School of Hygiene, bedreef 'experimental epidemiology'. Samen met de bacterioloog Topley en de statisticus Bradford Hill bestudeerde hij het beloop van epidemieën in muizenpopulaties die met bekende agentia werden geïnfecteerd. Dit en soortgelijk werk bracht de epidemiologie geleidelijk weer in de hoofdstroom van het medische wetenschappelijk onderzoek. De epidemioloog werd weer partner van de andere onderzoekers, en vond aansluiting bij het onderzoek van de centrale wetenschappelijke vragen.

Er was een andere belangrijke reden voor de overleving en herrijzenis van de epidemiologie in deze eeuw. Dat was de hernieuwde oriëntatie op de geneeskunde en de moderne medische problemen. Om het belang daarvan aan te geven moeten wij de Britse epidemioloog en historicus Crookshank ten tonele voeren, die sprak over de Hippocratische epidemiologie.

Dit was niet zonder reden, omdat in de eerste fase van de ontwikkeling van de epidemiologie het werk van de school van Hippocrates een sleutelrol speelde. Hippocrates bestudeerde hoe ziekte varieert met bepaalde factoren, en zijn bevindingen zijn bijvoorbeeld neergelegd in het boek 'Over luchten, wateren en plaatsen', dat een prominente plaats in het Corpus inneemt. Hippocrates' epidemiologische benadering van etiologie, diagnose, prognose en therapie was gebaseerd op pogingen om de frequentie van ziekte, en oorzaken van de variatie in frequentie, te bestuderen. Hij maakte daarbij geen onderscheid tussen klinische en sociale geneeskunde. Er was een duidelijk en direct verband tussen individuele en openbare gezondheidszorg. Dit verband was gelegen in de idee dat factoren waarmee de frequentie van ziekte varieert, onderzocht kunnen worden, en dat de op deze wijze verkregen kennis kan worden toegepast bij zowel individu als groep.

De school van Hippocrates heeft dus de studie van ziekte als een functie van determinanten geconcipieerd. De kwantitatieve en numerieke beschrijving van het verband tussen determinanten en ziekte ontbrak echter nog in het Hippocratische denken. Dat kwam in de tweede fase van de ontwikkeling van de epidemiologie die in de zeventiende eeuw begon, en waaraan de naam van Londense lakenkoopman John Graunt verbonden is. Graunt maakte gebruik van sterftegegevens, de Bills of Mortality, om kwantitatieve uitspraken te doen, namelijk over de gemiddelde levensduur van de Engelse bevolking. In de negentiende eeuw bloeide de Hippocratische epidemiologie vooral door het werk van de Engelsman William Farr. Farr systematiseerde de geboorten- en sterftestatistieken, en gebruikte deze om determinanten van ziekten in het Engeland van de industriële revolutie te bestuderen. Zijn conclusies waren zowel voor de klinische geneeskunde als voor de algemene gezondheidszorg van groot belang. Tegelijkertijd begon elders in Europa een ontwikkeling die gezien kan worden als voorloper van een moderne epidemiologische tak, de klinische epidemiologie. In Parijs ontwikkelde Louis zijn 'numerieke methode', waarmee hij bedoelde therapeutische uitspraken kwantitatief te funderen. Het was het begin van de kwantitatieve benadering in de kliniek, die pas een eeuw later tot verdere wasdom zou komen.

Het epidemiologisch onderzoek kreeg een nieuwe variant in het begin van de twintigste eeuw, toen begonnen werd met het verzamelen van gegevens in de algemene bevolking met het doel om specifieke etiologische vragen te beantwoorden. Dit werk was een directe voorloper van het epidemiologisch onderzoek in de bevolking, dat een groot voorbeeld kreeg in de Framingham Heart Study, een onderzoek dat vanaf 1948 gaande is en dat het begin markeert van de huidige bloei van de epidemiologie.

Het wezen van de epidemiologie

Als we deze lijnen uit de geschiedenis doortrekken, wat kunnen we dan leren over het wezen van de epidemiologie? De drie belangrijkste kenmerken bespreek ik graag kort.

Het eerste kenmerk is dit: de epidemiologie staat in dienst van de geneeskunde, zij is een medische wetenschap, zij ontleent haar vragen aan het optreden van ziekte. Haar uiteindelijke doel is het bijdragen aan de be-

strijding van ziekte, door behandeling of door preventie. Een van haar primaire overwegingen is het *primum nil nocere*.

Dit kenmerk, de epidemiologie als medische wetenschap, heeft verschillende afgeleiden. Een eerste afgeleide is dat epidemiologen vaak in hun onderzoek gezonde personen kiezen; zoals ook elders in de medische wetenschappen vormt het gezonde vaak de referentiecategorie voor het zieke. De epidemiologie is daarmee een gezondheidswetenschap in dezelfde zin als de gehele geneeskunde een gezondheidswetenschap is. Een andere afgeleide is dat de epidemiologie zich richt op ziekte, en niet direct of primair op gezondheidszorg. Hoe belangrijk besliskunde, gezondheidszorgonderzoek en technology assessment ook zijn, het is geen epidemiologie. De epidemiologie kan gegevens leveren voor de besliskunde – of het nu beslissingen betreft voor de individuele patiënt of voor de gehele bevolking – maar het object van de epidemiologie is ziekte en niet zorg. Een laatste afgeleide van de epidemiologie als medische wetenschap is dat de Hippocratische epidemiologie in haar bijdrage aan de bestrijding van ziekte zich richt op preventie en curatie. Preventie heeft daarbij niet het primaat over curatie, zoals curatie niet het primaat heeft over preventie. Een van de lessen uit het verleden van de epidemiologie is dat beide strategieën hand in hand moeten gaan. Zo zal de epidemiologie zich richten op kwantitatieve aspecten van zowel de behandeling als de preventie van hypertensie, zowel bijdragen leveren voor de behandeling van AIDS als voor de preventie van HIV-infectie, zowel gericht zijn op de behandeling van het myocard-infarct als op de primaire en secundaire preventie daarvan.

Het tweede kenmerk is: de epidemiologie bestudeert determinanten van ziekte. Zij is voor haar onderzoek afhankelijk van ideeën over determinanten van ziekte. Het begrip determinant wordt hier ruim gehanteerd en omvat zowel genetische factoren als omgevingsfactoren, en zowel fysisch-chemische factoren als gedragsfactoren. Waar komen de ideeën over deze determinanten vandaan? Er zijn twee grote bronnen, beide buiten de epidemiologie zelf gelegen: het medisch basiswetenschappelijk onderzoek en het ziekbed. Voor beide bronnen is samenwerking nodig. Greenwood werkte samen met de bacterioloog Topley aan de epidemiologie van infectieziekten. Keys en Stamler werkten samen met de pathologen Strong en McGill aan de epidemiologie van hart- en vaatziekten. Wynder werkte samen met de clinicus Graham aan het verband tussen roken en longkanker.

Het derde en laatste kenmerk is: het formele object van epidemiologisch onderzoek is de frequentie (van ziekte). De epidemiologie als wetenschap heeft de afgelopen decennia een grote ontwikkeling doorgemaakt in haar formele object, waarbij vooral de bijdrage van Miettinen genoemd moet worden. De theoretische epidemiologie, zoals zij wel genoemd wordt, levert de methodologische grondslagen voor onderzoek naar de frequentie van ziekte. Zij leunt sterk op de verworvenheden van de waarschijnlijkheidsleer en mathematische statistiek. De ontwikkeling van de theorie van de epidemiologie is de belangrijke kracht geweest die fragmentatie van het vakgebied heeft tegengehouden.

Semmelweis revisited

Voordat ik nu van deze wezenskenmerken de stap probeer te maken naar de epidemiologie van de toekomst, neem ik u graag opnieuw mee terug in het verleden, en wel zo'n 150 jaar, naar het Wenen van rond 1840. Daar werkte een jonge Hongaarse arts, die getroffen was door een groot probleem: de hoge sterfte van vrouwen in het kraambed. Gemiddeld overleed tien procent van de kraamvrouwen, en in sommige maanden in de jaren veertig van de vorige eeuw liep de sterfte aan wat werd genoemd de kraambedkoorts, op tot twintig procent. De Hongaarse arts, Ignaz Philipp Semmelweis, vindt de directe oorzaak van deze hoge kraamvrouwensterfte en in 1847 voert hij als profylactische maatregel het wassen van de handen in een chloorkalkoplossing in. Vanaf dat moment duurt het nog ten minste 25 jaar, voordat deze maatregel algemeen ingevoerd wordt en Semmelweis het epitheton 'de redder der Moeders' krijgt. Het duurt tot de tweede helft van deze eeuw voordat hij wordt beschouwd als een der eerste beoefenaars van de klinische epidemiologie.

Er zijn enkele vragen die opkomen rond deze geschiedenis. Hoe ontdekte Semmelweis de oorzaak van de kraambedkoorts? En waarom duurde het zolang voordat zijn aanbevelingen over het voorkómen van de sterfte werden opgevolgd? Het antwoord op de eerste vraag wordt als regel gebaseerd op Semmelweis' monografie uit 1861, getiteld 'Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis der Kindbettfiebers'. Daarin presenteert Semmelweis vooral kwantitatieve gegevens over de kraamvrouwensterfte, en hij doet dat door middel van verschillende vergelijkingen. In de eerste plaats vergelijkt hij de sterfte in het verleden met die van het heden. Terwijl de sterfte in 1840 gemiddeld tien procent was, was het in het verleden on-

geveer een half procent. In de tweede plaats vergelijkt hij de sterftcijfers van twee kraamklinieken in Wenen, die waar vrouwenartsen en die waar vroedvrouwen bevallingen deden. De sterfte was veel hoger in de kliniek van de artsen. In de derde plaats vergelijkt Semmelweis de sterfte vóór en na de invoering van het profylactisch handen wassen met chloorkalk in zijn kliniek in mei 1847. De sterfte van twintig procent in de eerste maanden van 1847 daalt tot zo'n twee procent na de invoering van de profylaxe. Het is een manier van argumenteren die de moderne epidemioloog zeer aanspreekt, en die doet vermoeden dat Semmelweis op de hoogte was van Louis' numerieke methode.

Echter, hoe goed de argumentatie in de monografie van 1861 ook is, het is niet de numerieke methode of de kwantitatieve benadering geweest die Semmelweis op het spoor heeft gebracht van de oorzaak van de kraambedkoorts. De gedachte dat de kraambedkoorts een iatrogene ziekte was, overgebracht van de ene patiënt op de andere door het lichamelijk onderzoek dat artsen bij de kraamvrouwen uitvoerden, kwam bij Semmelweis op na uitvoerig klinisch en pathologisch onderzoek. Als uitlokkend moment voor Semmelweis' idee wordt vaak, en waarschijnlijk terecht, aangehaald het overlijden van zijn collega prof. Kolletschka, die onder het beeld van een sepsis was overleden nadat hij zich tijdens de obductie van een kraamvrouw geïnfecteerd had. In 1846 en 1847 was bij Semmelweis geleidelijk aan de overtuiging van de iatrogene etiologie van de kraambedkoorts ontstaan, en deze gedachte was bevestigd door het overlijden van Kolletschka, en sterk bevestigd, maar niet meer dan dat, door zijn gunstige kwantitatieve bevindingen van de sterke sterftedaling na invoering van de desinfectie met chloorkalk. We kunnen dit nagaan uit een kort artikel dat al in december 1847 verscheen in het 'Zeitschrift der k.k. Gesellschaft der Aerzte zu Wien' van de hand van de hoofdredacteur dr. Hebra. Uit deze publicatie blijkt enerzijds dat de kwantitatieve methode slechts een bescheiden rol bij de ontdekking heeft gespeeld, en anderzijds dat het medische establishment Semmelweis steunde en het belang van Semmelweis' ontdekking vrijwel meteen onderkende.

Semmelweis heeft dus de oorzaak van de kraamvrouwensterfte niet door de kwantitatieve of epidemiologische benadering ontdekt, en het lijkt ook wat overdreven om hem als een der eerste klinisch epidemiologen in te lijven. Blijft de vraag waarom het zo lang duurde tot zijn voorstel tot desinfectie met chloorkalkoplossing algemene ingang vond. Dat was

niet omdat Semmelweis de steun van belangrijke artsen ontbeerde, zoals algemeen wordt aangenomen. Integendeel, Semmelweis werd gesteund door beroemde leiders van de zogenoemde tweede Weense school, de patholoog Von Rokitanski, de internist Skoda en de al genoemde Hebra, de grondlegger van de dermatologie. In de Verenigde Staten werd zijn opvatting verbreid door niemand minder dan de arts en literator Oliver Wendel Holmes in Boston.

Dat het zo lang duurde voordat Semmelweis' profylaxe werd ingevoerd hangt met verschillende factoren samen, maar men kan postuleren dat het juist het benadrukken van de kwantitatieve argumentatie in zijn monografie van 1861 en ook in zijn beroemde en beruchte 'Open brief aan de Hoogleraren in de Obstetrie' van 1862 is geweest die de geloofwaardigheid van zijn ontdekking gaandeweg heeft verminderd. Het is aannemelijk dat de dogmatisch-statistische aanpak van Semmelweis in zijn monografie een van de belangrijkste redenen voor zijn diskrediet is geweest, althans in continentaal Europa. In de Verenigde Staten en Engeland, waar de kwantitatieve benadering in de tweede helft van de negentiende eeuw veel meer ingang vond dan in continentaal Europa, was van een algemene acceptatie van Semmelweis' opvattingen al in de jaren vijftig en zestig van de vorige eeuw sprake.

De toekomst van de epidemiologie

Hoewel ik mij realiseer, Mijnheer de Rector, Dames en Heren, dat alleen amateurhistorici de toekomst kunnen afleiden uit het verleden, wil ik graag vanuit het voorgaande enkele lijnen doortrekken.

De epidemiologie van de toekomst zal meer dan nu moeten aansluiten bij moderne ontwikkelingen van medisch wetenschappelijk onderzoek in de basisvakken. De epidemioloog moet een extraverte onderzoeker zijn die voldoende begrijpt van de moleculaire biologie, de fysiologie en de immunologie (om een paar voorbeelden te noemen) om de verworvenheden uit deze onderzoeksgebieden te integreren in het epidemiologisch onderzoek. De ontwikkeling van de genetische epidemiologie staat daarbij hoog in het Rotterdamse vaandel. De genetische epidemiologie zal zich richten op de interactie tussen genetische en omgevingsfactoren, en die interactie is van belang in de etiologie en het beloop van grote ziektegroepen, zoals hart- en vaatziekten, kanker en neurodegeneratieve ziekten. Het gaat daarbij

om de genetische gevoeligheid van het individu voor omgevingsfactoren. Dit is een conceptueel en empirisch onontgonnen gebied dat veelbelovend is, en waarvoor de epidemioloog kennis moet nemen van de verworvenheden van de moleculaire en de populatiegenetica. Het zal daarbij overigens ook voor de populatiegeneticus niet schaden om wat te leren van de moderne epidemiologie. Zo kan worden voorkómen dat aan het eind van de twintigste eeuw het voorbeeld van het eind van de negentiende eeuw gevolgd wordt, waarin de epidemiologie de moderne ontwikkelingen in de wetenschap uit het oog verloor.

De epidemiologie van de toekomst zal geënt moeten zijn op de wezenlijke problemen in de geneeskunde. De epidemiologie bestudeert daarbij de kwantitatieve aspecten van de etiologie, diagnose, prognose en therapie, en richt zich zowel op de klinische geneeskunde als op de sociale geneeskunde. Zoals een goed Moeder betaamt, is de algemene epidemiologie uit op een voorspoedige ontwikkeling van haar beide dochters, de Public Health Epidemiologie en de Klinische Epidemiologie, en zal zij waken voor een te scherpe demarcatie tussen deze vakgebieden. Ook is het ongewenst een scherpe scheiding te maken tussen de epidemiologische benadering van de etiologie enerzijds en van prognose en therapie anderzijds. Hoewel het onrealistisch is te streven naar de epidemiologische renaissance, is keer op keer gebleken dat de samenhangende bestudering van patiënten en populaties de meeste vruchten afwerpt. Mijns inziens moet het streven daarom gericht zijn op de verdergaande ontwikkeling van de ware Hippocratische epidemiologie. Voor de epidemioloog van nu en van de toekomst lijkt dit het best te bereiken door samenwerkingsprojecten aan te gaan rond concrete vragen, en posities te creëren waarop jonge artsen onderzoek doen in gezamenlijke aanstelling bij een klinische en een epidemiologische groep.

De epidemiologie van de toekomst zal geen directe rol spelen in de praktijk van geneeskunde of gezondheidszorg. Om deze verwachting toe te lichten moeten wij het raakvlak van de epidemiologie met het gebied waarin beslissingen over gezondheid en gezondheidszorg worden genomen, nader bezien. Deze beslissingen kunnen van individuele aard zijn en daarmee op de individuele patiënt betrekking hebben: dit is het gebied van de geneeskunde. Daarnaast kunnen beslissingen van collectieve aard zijn, zij kunnen betrekking hebben op de gehele bevolking of delen daarvan: dit is het gebied van de openbare gezondheidszorg. De vertaling van

epidemiologie naar geneeskunde gebeurt door de klinische besliskunde. Hierbij blijft de individuele medicus degene die de beslissingen neemt. De besliskundige is de *trait d'union* tussen epidemiologische gegevens en medisch handelen. De parallel voor de algemene gezondheidszorg is dat degene die beleidsbeslissingen moet nemen onder meer gebruik maakt van epidemiologische gegevens. Hierbij doet de epidemioloog zelf geen aanbevelingen over het te volgen beleid en de te nemen beslissingen. Het vertalen van epidemiologische gegevens voor het gezondheidsbeleid wordt aan anderen overgelaten. De epidemiologie is geen panacee.

Ten slotte

Ik vat samen. De epidemiologie is een klein maar niet onbelangrijk vakgebied in de geneeskunde. Het heeft een duidelijke identiteit en een bijzondere esprit. Het is een wetenschap die, zo leert Semmelweis ons, moet waken voor methodologische dogmatiek. Het is een wetenschap die sterk afhankelijk is van samenwerking met de praktische geneeskunde en met de medische basiswetenschappen. En het is een wetenschap die in de ware geest van Hippocrates poogt bij te dragen aan de bestrijding van ziekte bij patiënten en in populaties.

Mijnheer de Rector, Dames en Heren. Graag richt ik mij aan het einde van deze oratie in het bijzonder tot enkelen onder u.

Leden van het College van Bestuur en het Bestuur van de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen der Erasmus Universiteit te Rotterdam. U hebt mij reeds vier jaar geleden benoemd tot hoogleraar in de Epidemiologie en u hebt er recht op te weten waarom het zolang heeft geduurd voordat ik de benoeming in het openbaar heb aanvaard. Ik moet u eerlijk zeggen dat ik er eigenlijk geen goed excuus voor heb, behalve misschien het oer-Rotterdamse 'eerst werken, dan pas feest'. Ik geloof trouwens, in alle bescheidenheid, dat de naamgever van onze Universiteit er wel vrede mee zou hebben gehad. Erasmus schrijft aan Thomas More in 'De lof der zothed': *'Onder alle wetenschappen zijn die de populairste, die het meest beïnvloed worden door de waan van de dag, de dwaze mode. Daarom kunnen theologen honger en fysici kou lijden en worden astrologen uitgelachen, terwijl niemand zich om de dialectici bekommert. Alleen de geneesheer is een man van gewicht. En toch geldt juist van zijn vak in het bijzonder dat hoe dommer, brutaler en onbedachtzamer hij optreedt, des te*

meer hij bij zijn gefortuneerde patiënten in aanzien staat’. Dit laatste had ongetwijfeld betrekking op de epidemioloog, vandaar dat ik mij de tijd voor enige bezinning heb gegund. Het stemt mij tot grote dankbaarheid dat u mij op de oudste volledige leerstoel in de Epidemiologie van dit taalgebied hebt willen benoemen, en tot grote voldoening dat u bereid bent en bent geweest om naast de leerstoel die ik vandaag aanvaard bijzondere leerstoelen in de Public Health Epidemiologie en de Klinische Epidemiologie in te stellen.

Hoogleraren en medewerkers van de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen. Het is een bijzondere eer om in uw midden te mogen werken. Onze faculteit kan, is mijn ervaring, met glans de vergelijking met zeer gerenommeerde buitenlandse zusterfaculteiten doorstaan. U bent een grote inspiratiebron voor de Hippocratische epidemiologie en ik beschouw het als een voorrecht te mogen bijdragen aan een grote medische faculteit.

Hooggeleerde Valkenburg. Beste Hans, jij bent de personificatie van de herrijzenis van de epidemiologie in Nederland na de oorlog. Sinds ik de fakkel van je heb overgenomen, en zowel de stroop van de bureaucratie als de drinkbeker van de fondsenwerving heb geproefd, is mijn bewondering voor de wijze waarop jij in Rotterdam de epidemiologie hebt opgebouwd alleen maar gegroeid. Zoals je in deze rede hebt gehoord, zal de Rotterdamse School in jouw geest worden voortgezet.

Medewerkers van het Instituut Epidemiologie & Biostatistiek en van de Onderzoeksschool Gezondheidswetenschappen. In opmerkelijke eensgezindheid is door onze afdeling en onze sector de laatste jaren gewerkt aan een samenhangend programma van onderwijs en onderzoek dat internationaal is georiënteerd. Wij maken daarbij een sterke groei door, waarbij we niet alleen over de bergen maar ook door de dalen gaan. Ik ben iedereen zeer dankbaar voor de geweldige inzet. Het stemt tot grote voldoening en tot verplichting dat onze Universiteit het Netherlands Institute for Health Sciences (NIHES) heeft uitgekozen als een van de speerpunten in de strijd om de toekomst.

Dames en Heren studenten. Het enthousiasme waarmee u het onderwijs in de epidemiologie volgt heeft mijn – van nature al optimistische – verwachtingen overtroffen. Ik hoop dat voor u allen geldt dat dat onderwijs wat

bijdraagt aan uw vorming tot dokter, en voor sommigen van u dat u zult worden aangeraakt door het vuur van de Hippocratische epidemiologie.

Geachte familie. U zal ik te anderer gelegenheid danken voor het vele mij door de jaren gegeven. Deze oratie draag ik op aan de nagedachtenis van mijn grootvader en naamgenoot, Albert Hofman Sr. Mijn ouders komt de liefde toe die zij mij schenken, en voor mijn vrouw kan ik volstaan met één woord: szeretlek.

Ik dank u allen voor uw aanwezigheid en voor uw aandacht.

Ik heb gezegd.

Diagnostiek en therapie in beeld: kennis, keuzes en kunst

Oratie uitgesproken door dr. M.G.M. Hunink bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar in de Klinische epidemiologie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op donderdag 23 september 1999.

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Een oratie wordt ook wel een openbare les genoemd. Maar het is een les middels een verouderd medium, namelijk een hoorcollege van 45 minuten. Geen interactie, geen vragen, geen discussie mogelijk. En dat alles voor een zeer heterogeen publiek. De toehoorders vanmiddag variëren in leeftijd van 6 tot 86 jaar. De genoten opleiding varieert van net succesvol de kleuterschool afgerond tot doctor in de wetenschap. En de vertegenwoordigde beroepsgroepen variëren van huisvrouw tot taxichauffeur en van advocaat tot hoogleraar astronomie.

Bovendien komt u met uiteenlopende verwachtingen: de hoogleraren en andere collegae willen graag horen wat mijn visie is op het gebied van patiëntenzorg, onderwijs, en onderzoek; mijn vrienden en familie willen graag weten waarom mijn werk mijn hobby is; en degene die er nog niet zijn, komen voor het glaasje wijn. Waarschijnlijk komt u wel allemaal met vragen, zoals: Is ze nou radioloog, epidemioloog, of kunstschilder? Wat hebben epidemiologie en beeldvormende technologie met elkaar van doen? En wat heeft kunst nou te maken met de medische wetenschap?

Heeft u zich wel eens afgevraagd waarom het medische vak soms de geneeskunde heet en soms de geneeskunst? Ik heb de definities van deze begrippen nog eens nagezocht: bij beide begrippen gaat het natuurlijk om de oorzaak en aard van ziekten en de genezing ervan. Echter, volgens zowel de Dikke van Dalen als Koenen is de geneeskunde 'de wetenschap' die hierop betrekking heeft en de geneeskunst 'de praktische bekwaamheid'.

Ik hoop u duidelijk te kunnen maken dat het in zowel de medische praktijk als in het medisch wetenschappelijk onderzoek gaat om zowel kunde als kunst. Het gaat voortdurend om kennis en kunde die moeten leiden tot weloverwogen keuzes. Daarin ligt nou juist de kunst; de kunst om de essentie te zien, om de juiste elementen te combineren, om creatief te zijn

en nieuwe oplossingen te verzinnen, en de kunst om er ook plezier aan te beleven, om er samen met anderen iets moois van te maken.

Om in ieder geval de schijn te wekken dat ik aan de verwachtingen van de hoogleraren en mijn collegae voldoe, wil ik mijn betoog indelen volgens mijn taken: Patiëntenzorg, Onderzoek en Onderwijs. Aangezien het hier om een les gaat, wil ik met het onderwijs beginnen en eindigen.

Onderwijs

Onderwijs dient zoveel mogelijk doelgericht, interactief en probleem gestuurd te zijn. De beste manier om u een indruk te geven wat ik hiermee bedoel, is om u dit te laten ondervinden. Vandaar het velletje papier met vragen en het potlood (figuur 1).

ONDERWIJS					
Leerdoel: met welke vraag bent u gekomen vanmiddag?					
PATIENTENZORG					
Welke beeldvormende testen zou u willen ondergaan voor de evaluatie van vaatlijden? (Meerdere antwoorden mogelijk)					
Halsvaten:	<input checked="" type="checkbox"/>	Echografie	<input checked="" type="checkbox"/>	CT	<input checked="" type="checkbox"/> MR <input checked="" type="checkbox"/> Angiografie
Hartvaten:	<input checked="" type="checkbox"/>	Scintigrafie	<input checked="" type="checkbox"/>	Echografie	<input checked="" type="checkbox"/> CT <input checked="" type="checkbox"/> MR <input checked="" type="checkbox"/> Angiografie
Niervaten:	<input checked="" type="checkbox"/>	Scintigrafie	<input checked="" type="checkbox"/>	Echografie	<input checked="" type="checkbox"/> CT <input checked="" type="checkbox"/> MR <input checked="" type="checkbox"/> Angiografie
Bekken- en beenvaten:	<input checked="" type="checkbox"/>	Echografie	<input checked="" type="checkbox"/>	CT	<input checked="" type="checkbox"/> MR <input checked="" type="checkbox"/> Angiografie
<input checked="" type="checkbox"/> Andere:					
ONDERZOEK voor de evaluatie van beeldvormende testen					
Aan welke studie zou u als vaatpatiënt het liefst mee doen? (Graag maar één antwoord)					
<input checked="" type="checkbox"/> Grote groep patiënten alle testen laten ondergaan					
<input checked="" type="checkbox"/> Computer simulatie studie					
<input checked="" type="checkbox"/> Randomisatie van patiënten					
Welke studie opzet kiest u vanuit het perspectief van mede-financier voor het onderzoek? (Graag maar één antwoord)					
<input checked="" type="checkbox"/> Grote groep patiënten alle testen laten ondergaan					
<input checked="" type="checkbox"/> Computer simulatie studie					
<input checked="" type="checkbox"/> Randomisatie van patiënten					
Uw beroep is: <input checked="" type="checkbox"/> Medisch <input checked="" type="checkbox"/> Para-medisch <input checked="" type="checkbox"/> Anderszins					
(Graag uw antwoorden inleveren! Het is anoniem! Alle antwoorden zijn goed!)					

Figuur 1. De uitgereikte opdrachten.

De eerste stap is dat u moet nagaan wat uw leerdoel is vanmiddag. Met welke vraag bent u eigenlijk hier gekomen? Bedenk even voor uzelf wat u denkt te leren en schrijf het maar op met een paar trefwoorden. (Het blijft allemaal anoniem – geen naam invullen, dat is niet nodig.) De uitgereikte vragen beantwoorden is het actieve aspect van de les vanmiddag. Misschien meer intra-actief dan interactief, maar toch. En dan het probleem gestuurde element: Stel u zich voor u bent vaatpatiënt. U heeft al een tijdje last van pijnklachten in de benen bij het lopen: na een stuk lopen moet u even zitten om de pijn te laten zakken. Hardlopen kunt u al helemaal niet meer. Etalagebenen noemen wij dat. Dat kan komen door vernauwingen in de slagaderen in bekken of benen. Ook heeft u wat pijnklachten op de borst, misschien wel hartklachten door kransslagaderverkalking, maar het zou ook van uw maag kunnen komen. U bezoekt uw arts. Bij lichamelijk onderzoek vindt zij een souffle in uw hals. Dat kan duiden op een vernauwing in de halsvaten. Ook blijkt uw nierfunctie wat verminderd te zijn wat kan duiden op afwijkingen in de niervaten. Bedenk wel: wij hebben het hier niet over een hypothetische situatie. 1 op de 3 mensen hier in de zaal is vaatpatiënt of zal het worden. Het probleem is nu: welke beeldvormende testen zouden het beste zijn om de afwijkingen te evalueren?

Patiëntenzorg

Om u te helpen een antwoord te vinden op het gestelde probleem wil ik u eerst een indruk geven van de scala aan moderne medische beeldvormende technieken, en dan u iets vertellen over hoe wij keuzes maken (of zouden moeten maken) in de radiologie.

Mijn collega, hoogleraar Gabriel Krestin, gaf vorig jaar in zijn oratie een prachtig overzicht over de huidige en toekomstige beeldvormende mogelijkheden. Hij heeft het vakgebied uitgebreid beschreven. Ik wil mij hier dan ook beperken tot de bloedvaten en vooral aandacht schenken aan de voor- en nadelen van de diverse tests.

Echografie

Bij echografie en Doppler van de bloedvaten maken wij gebruik van ultrageluid. Het technisch principe is dat van het Dopplereffect: denkt u maar aan een ambulance die langs rijdt met een loeiende sirene. Door de be-

weging van de auto gaat de toon van de sirene omhoog als ie u nadert en omlaag als ie wegrijdt. Zo is het ook met de bewegende bloedcellen in de bloedvaten. Het stromend bloed wordt in beeld gebracht door de frequentieverandering van het weerkaatste ultrageluid en in kleur afgebeeld. Voor een vernauwing treden er turbulenties op (denk maar aan een file op de weg!) en eenmaal in de vernauwing is er een stroomversnelling en de frequentie van het signaal gaat omhoog. Hiermee kunnen wij de bloedvaten in de hals, armen, benen en in de buik in beeld brengen. Echografie kan ook gebruikt worden om de hartspier af te beelden, in rust en tijdens inspanning, waarmee wij afwijkingen in de kransslagaderen kunnen opsporen. Zo'n echo Doppler onderzoek kost ongeveer fl. 150,- tot fl. 250,- (1), is weinig belastend voor de patiënt, niet riskant, en er komen geen röntgenstralen aan te pas. Echter, er zijn ook nadelen: bij ongeveer 10% van de patiënten lukt het niet om een goed beeld te krijgen, bij 10 tot 15% missen wij de afwijking en, afhankelijk van het vaatgebied, wordt er bij 5 tot 25% van gezonde individuen onterecht een afwijking gevonden. (2,3,4). Bovendien krijgen wij geen overzicht (of roadmap) van de bloedvaten.

CT

Een CT-scan, of computer tomograaf, gebruikt röntgenstralen om afbeeldingen te maken. Doordat spier, vet, bot en lucht verschillen in de hoeveelheid röntgenstralen die ze absorberen, kunnen wij de weefsels in het lichaam van elkaar onderscheiden. Met de moderne CT-scans draait de röntgenbron als een spiraal om het lichaam terwijl aan de andere kant steeds gemeten wordt hoeveel van die straal door het lichaam heen komt. En liefst doen wij dat met meerdere röntgenbronnen en detectoren tegelijk. Bloedvaten kunnen wij met een CT-scan in beeld brengen door via een ader in de arm, röntgencontrastmiddel in te spuiten. Met de computer bewerken wij de informatie zodat wij op diverse manieren naar de bloedvaten kunnen kijken, zowel van binnen als van buiten. Er is ook een supersnelle CT, de electron beam CT, waarmee wij kransslagaderverkalking in beeld kunnen brengen. Nadelen van een CT-scan zijn de röntgenstralen, die bij veelvuldig gebruik een schadelijk effect kunnen hebben, en het röntgencontrastmiddel waar 1 op de 3000 mensen ernstig allergisch voor is (5). De diagnostische informatie is weliswaar heel goed, maar niet perfect. En de kosten van een CT zijn zo'n fl. 400,-.

MRI

De MRI, of ‘magnetic resonance imaging’, is een grote magneet waar de patiënt in ligt. De magneet zorgt ervoor dat de protonen in het lichaam als soldaten netjes in het gelid gaan staan. Er wordt dan even een radio-frequente golf op afgestuurd waardoor de soldaten van slag raken. Als de golf ophoudt, vallen ze weer terug naar de rusttoestand waarmee ze een signaal uitzenden. Met deze techniek kunnen wij weefsels van elkaar onderscheiden. Bloedvaten zijn goed in beeld te brengen met gadolinium-contrast. Dit is een ander soort contrast dan het röntgencontrast en het heeft vrijwel geen bijwerkingen.

De grote voordelen van een MRI-onderzoek zijn dat het zonder röntgenstralen gebeurt, dat het MRI-contrast veilig is en dat wij een goed overzicht kunnen krijgen van de bloedvaten. Wij kunnen ook gedetailleerd naar een deel kijken en dat op een werkstation 3-dimensionaal evalueren vergelijkbaar met wat wij met CT doen.

Een nadeel is echter dat de patiënt opgesloten in een soort tunnel, heel stil moet liggen, waarbij er een kloppend geluid wordt gehoord. Voor de mogelijke associaties die patiënten hebben tijdens zo’n onderzoek hoeft u alleen maar te denken aan de recente aardbevingen in Turkije, Griekenland en Taiwan. Wel zijn de fabrikanten hier op bedacht en komen er steeds patiëntvriendelijker apparaten op de markt. Verder zijn de nadelen dat zo’n onderzoek (nog) steeds ongeveer fl. 1000,- kost, dat er maar een beperkte capaciteit is en dus wachtlijsten zijn, dat metaal in het lichaam de beeldvorming kan verstoren, en dat de diagnostische informatie wat betreft de bloedvaten, weliswaar heel goed, maar niet perfect is.

Catheterisatie met angiografie

Tot slot kunnen wij de patiënt catheteriseren en een angiografie maken: hierbij gaan wij via de lies met dunne slangetjes en draden de bloedvaten in. Dat moet, net als een operatie, onder steriele omstandigheden gebeuren. Röntgencontrastmiddel wordt dan ingespoten en röntgenfoto’s worden gemaakt. Het voordeel van deze ingreep is dat wij uitstekende informatie krijgen, bloeddrukken kunnen meten in het bloedvat, en meteen ook een therapie kunnen uitvoeren. Er zijn ook nadelen: het is een invasieve ingreep met ongeveer 1% kans op complicaties, wij kunnen wat beschadigen met onze catheters en voerdraden, de patiënt kan allergisch

reageren op het contrastmiddel, en de patiënt moet zo'n 4-6 uur blijven liggen na afloop. Bovendien kost het minstens fl. 1200,- en meer als een opname in het ziekenhuis nodig is.

Beeldgeleide therapie

Ook bij de behandeling van het vaatlijden worden beeldvormende technieken gebruikt. Om bijvoorbeeld een ballondilatatie uit te voeren, hebben wij een beeld nodig om de balloncatheter te sturen naar de vaatvernauwing en om te zien wat er gebeurt met de ballon als wij deze opblazen. Dergelijke behandelingen, die via een klein sneetje in de huid worden uitgevoerd, zijn minimaal invasief en derhalve vaak een goed alternatief voor operatieve ingrepen. Dit type behandeling wordt steeds verder ontwikkeld en wij hebben nu ook stents en prothesen om bloedvaten open te houden, en materialen om abnormale vaatverwijdingen dicht te maken of bloedingen tot stilstand te brengen. Beeldvormende technieken worden steeds vaker gebruikt om patiënten zo goed mogelijk te behandelen op een minimaal invasieve manier.

In Scientific American stond recent nog een artikel over hoe onze collega's in Boston de MRI gebruiken om hersenoperaties uit te voeren. Met het samengestelde beeld kan de neurochirurgische ingreep worden gepland en zelfs geoefend in virtuele realiteit. In een speciale MR-scanner met open constructie kan de operateur op geleide van de beelden de hersentumor zeer nauwkeurig verwijderen met behoud van normaal hersenweefsel. Helaas, er zijn nog maar enkele centra in de wereld die dergelijke ingrepen uitvoeren. Het is natuurlijk wel de toekomst.

Wat zal de toekomst verder bieden binnen de medische beeldvorming? Zijn er nog wel ontwikkelingen te verwachten?... 'Hakuna Matata' (6): Maakt u zich geen zorgen. Het einde is nog lang niet in zicht. De thans gebruikte technieken zullen verfijnd worden wat betreft resolutie en contrast. De computersoftware voor de beeldverwerking ondergaat een enorme ontwikkeling. De combinatie van MRI en MR-spectroscopie zal steeds belangrijker worden om anatomische en functionele informatie te integreren. De moleculaire diagnostiek en de genetische therapie gecombineerd met beeldvorming staan nog in de kinderschoenen.

Evidence-based radiology

Ik heb u zojuist een indruk gegeven van de diversiteit aan beeldvormende technieken in de geneeskunde. Hopelijk heb ik ook overgebracht dat de beelden op zich soms als beeldende „kunst” kunnen worden gezien. Maar dan wel als het om gezonde mensen gaat.

Wij gaan weer terug naar het gestelde probleem: u bent vaatpatiënt en u moet kiezen welke onderzoeken u wilt ondergaan. Met al deze moderne technieken op de medische markt is het van belang dat wij weloverwogen keuzes maken. Keuzes die overigens gemaakt worden niet voor u maar samen met u als patiënt. U bent ook steeds beter geïnformeerd door de media, door internet, en hopelijk (met de invoering van de WGBO) door uw arts. U wilt toch wel meedenken en beslissen over uw lot? Wilt u een echografie, CT, MRI, of angiografie ondergaan? En voor welk vaatgebied welk onderzoek? Overigens is scintigrafie ook nog een mogelijkheid: een nucleair geneeskundig onderzoek waarbij radioactief materiaal wordt ingespoten en waarbij de functie van een orgaan wordt bekeken. Dit is met name informatief voor onderzoek van hart- en niervaten

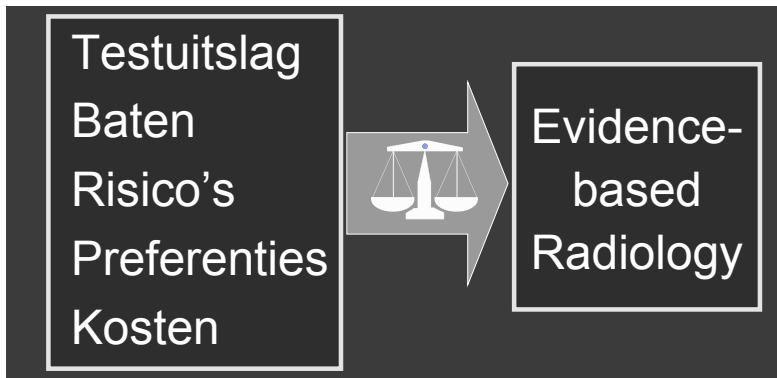
Alle technieken, hoe mooi de beelden ook zijn, hebben voor- en nadelen. Een aantal van de voor- en nadelen heb ik al de revue laten passeren. Bij de keuze tussen de mogelijkheden zijn van belang niet alleen kennis van de diagnostische waarde van de testen maar ook kennis van de resultaten van behandeling. Die kennis moet gekwantificeerd worden voor een goede onderbouwing van de keuzes. Ook uw preferenties als patiënt spelen een rol bij de afweging.

Bovendien moeten de keuzes betaalbaar zijn want het geld groeit niet aan de boom in de achtertuin. Het geld wat wij extra besteden om vrouwen tussen de 40 en 50 jaar elk jaar te screenen op borstkanker met mammoografie kunnen wij niet ook nog eens uitgeven om een looptrainingsprogramma te starten voor mensen met etalagebenen. Wat dit soort keuzes betreft moeten wij als samenleving wikken en wegen, en kiezen en delen. Kiezen zal steeds een grotere rol gaan spelen in de toekomst met de toenemende technische mogelijkheden en de toenemende aandacht voor kosteneffectiviteit. Bij het maken van die keuzes speelt de klinische epidemiologie een belangrijke rol. In de klinische epidemiologie gaat het namelijk om het leveren van de kennis nodig om weloverwogen keuzes te kunnen maken bij het medisch handelen. Op basis van de beste beschikbare ken-

nis kunnen wij dan komen tot 'Evidence-based radiology' (figuur 2). Dit houdt in: ons aller best doen om de relevante beschikbare kennis boven water te krijgen en goed te gebruiken.

Dit klinkt gemakkelijker dan het is. Per jaar verschijnen zo'n half miljoen medisch wetenschappelijke publicaties (figuur 3). Daarvan hebben er 35000 betrekking op medische beeldvormende technologie. 35000 per jaar! Het is niet bij te houden. En dat aantal neemt steeds toe. Totaal zijn er al een miljoen artikelen over medische beeldvormende technologie. Vind in die hooiberg aan informatie maar eens de essentie. Een hele kunst!

Daarmee zijn wij dan ook aangeland bij de tweede taak die ik met u wilt bespreken, namelijk Onderzoek.

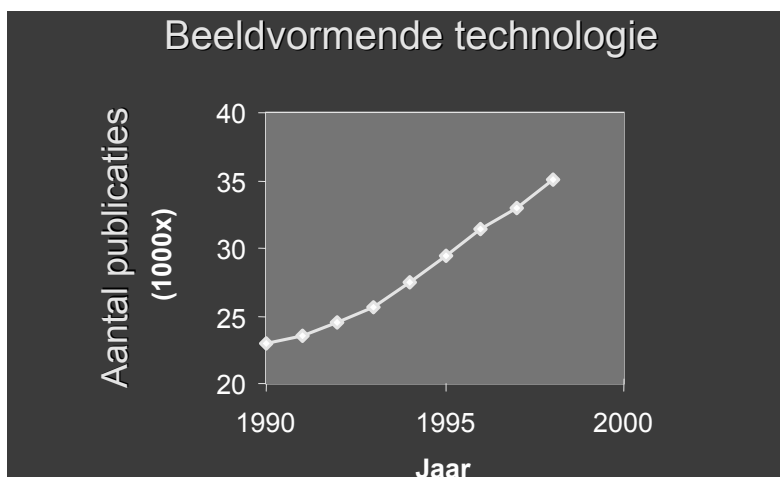


Figuur 2

Onderzoek

Zoals u zult hebben begrepen vervul ik een bijzondere leerstoel, wat inhoudt dat ik mij richt op een bijzonder aandachtsgebied, namelijk de klinische epidemiologie gerelateerd aan medische beeldvorming. Eerst wil ik het met u hebben over epidemiologisch onderzoek in het algemeen en laten zien hoe dit relateert aan de evaluatie van diagnostiek en therapie. Vervolgens zal ik proberen duidelijk te maken wat de kunst is van het opzetten van een klinische studie als het gaat om evaluatie van beeldvormende diagnostiek en beeldgeleide therapie.

In de epidemiologie zoeken wij naar determinant-uitkomstrelaties. Dat wil zeggen wij onderzoeken welke factoren invloed hebben op ziekte



Figuur 3

en gezondheid. De algemene epidemiologie onderzoekt de invloed van risicofactoren op het optreden van ziekte. Bijvoorbeeld het drinken van 2 à 4 glazen wijn per dag vermindert de kans op een hartinfarct met ongeveer 50% (Dat belooft wat tijdens de receptie!) (7,8). De klinische epidemiologie onderzoekt de invloed van diagnostische gegevens en therapeutische keuzes op de prognose van een patiënt. Bijvoorbeeld iemand met verkalkingen in de kransslagaders op CT heeft een verhoogd risico op een hartinfarct.

Zoals gezegd is het doel van klinisch epidemiologisch onderzoek het leveren van dit soort kennis zodat wij optimale keuzes kunnen maken betreffende diagnostiek en therapie. Om die kennis te leveren moeten wij studies uitvoeren. Studies waarbij wij informatie verzamelen over de prognose, verwachte baten, risico's, maar ook de voorkeuren van de patiënt en de kosten. Het opzetten van dergelijke klinische studies blijkt een hele kunst te zijn! Met name als het gaat om beeldvormende diagnostiek en beeldgeleide therapie. Ten eerste moet er een heldere vraagstelling gedefinieerd worden die ook relevant is. Daarvoor moeten wij precies weten welk keuzeprobleem wij proberen op te lossen. Hierbij helpt het enorm als de betrokken onderzoekers weten wat er in de kliniek speelt. Vandaar dat ik die brugfunctie heb aangenomen tussen de dagelijkse praktijk van de patiëntenzorg en het reflecterende karakter van de klinische epidemiologie. Praktisch gezien betekent dit dat ik als radioloog bezig ben in het ziekenhuis, en als klinisch epidemioloog in de hoogbouw. Veel van mijn

tijd breng ik dan ook letterlijk door in de brug ertussen. Het verheugde mij dan ook om in de beleidsnota van het nieuwe EMCR te lezen dat er een verdere integratie, ook ruimtelijk, van zorg en wetenschap wordt nastreeft. Met meer integratie bereiken wij dat onderzoek direct kan inspelen op de klinische praktijk. En ik kan afzien van de geplande aanschaf van een step of rolschaatsen. Nadat een relevante vraag is geformuleerd, moeten wij een passende onderzoeksopzet bedenken.

Evaluatie van beeldgeleide therapie

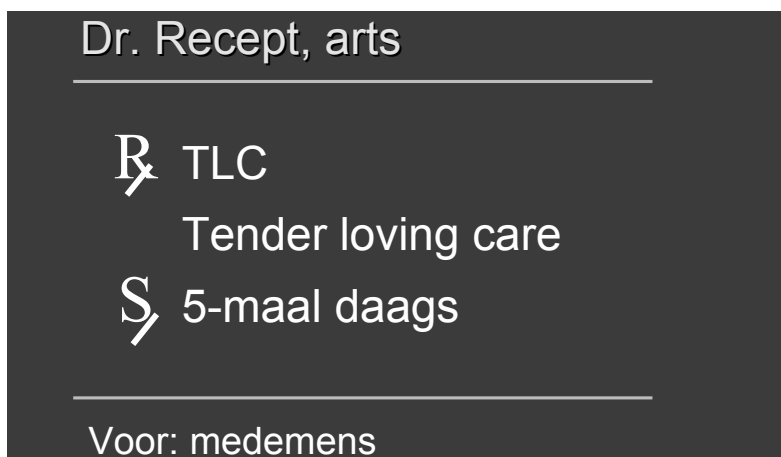
Voor de evaluatie van therapie is een dubbelblind gerandomiseerde studieopzet meestal het beste. Randomisatie houdt in dat door loting bepaald wordt welke strategie gevolgd zal worden. Dit doen wij om te zorgen dat de therapieën gebruikt worden bij gelijksoortige patiënten en dat dus niet een therapie op voorhand wordt benadeeld doordat deze bij ziekere patiënten wordt toegepast. Dubbelblind houdt in dat zowel de dokter als de patiënt niet weten welke therapie wordt toegepast. Dit is nodig om te voorkomen dat verwachtingen en vooroordelen waarnemingen over de resultaten beïnvloeden.

Bij therapie welke onder geleide van beelden plaatsvindt, kan het evaluatieonderzoek zeer specifieke problemen opleveren. Over het algemeen gaat het om een nieuwe therapie die minimaal invasief is, welke vergeleken wordt met de al langer bestaande chirurgische ingreep. Wat betreft het vaatlijden kunt u denken aan de ballondilatatie en stentbehandeling die in plaats komen van een bypassoperatie. Blinding voor de keuze van therapie is hierbij onmogelijk, althans wat betreft de patiënt en de uitvoerend specialist. Het is echter van groot belang dat degenen die de uitkomst meten en analyseren wel zoveel mogelijk geblindeerd zijn voor de therapiekeuze. Bijvoorbeeld een interviewer die een kwaliteit van leven lijst afneemt kan geïnstrueerd worden niet te vragen naar welke therapie de patiënt heeft ondergaan en de patiënt kan geïnstrueerd worden om over de therapie te zwijgen.

Maar soms is het zelfs onmogelijk om de beoordelaar van het resultaat te blinderen: een vaatlaborant die een duplex echografie onderzoek van het been uitvoert zal zonder moeite kunnen zien of een bypassoperatie heeft plaatsgevonden en bovendien moet hij/zij dat weten om een adequaat onderzoek uit te voeren. Zoals gezegd betekent randomisatie dat het lot bepaalt welke strategie gevolgd wordt. Randomisatie levert vaak problemen op

bij de evaluatie van beeldgeleide therapie omdat deze ingrepen minder invasief zijn dan chirurgische ingrepen. Clinici en patiënten geven dan al snel de voorkeur aan het minimaal invasieve alternatief op grond van de verwachte lagere risico's en kortere opnameduur nog voor dat netjes is aangetoond dat het langere termijn effect voldoet aan de verwachtingen. Dergelijke overwegingen spelen thans een rol bij de stent-graftbehandeling van het aneurysma van de buikaorta en bij stentbehandeling van carotis stenosen.

Ook kan randomisatie problemen opleveren als de nieuwe therapie de enige hoop is voor een patiënt. Denk bijvoorbeeld aan het emboliseren (d.w.z. dichtmaken) van een reuze aneurysma op een ongunstige locatie in de hersenen wat operatief niet te behandelen is. Dan lijkt het emboliseren middels een kathetertechniek voor de patiënt en dokter al snel de oplossing. Dat deze therapie riskant is, dat de baten nog onzeker zijn en dat het uitermate kostbaar is, worden genegeerd omdat het beter lijkt om in ieder geval maar iets te proberen. Volgens mij moeten wij in zo'n situatie eerst maar eens netjes middels een gerandomiseerde studie aantonen dat ingrijpen echt beter is, echt de kwaliteit van leven verhoogt, vergeleken met het alternatief TLC. TLC is 'tender loving care': een vergeten therapie met grote gezondheidswinst (figuur 4). M.a.w. misschien is de patiënt wel beter af met gewoon goede zorg. Met al die moderne technologie vergeten wij soms de essentie van de geneeskunst, namelijk zorg; respect en compassie voor de patiënt, aandacht voor de medemens.



Figuur 4

Een bijkomend probleem bij de evaluatie van minimaal invasieve therapieën is dat patiënten beïnvloed worden door de media: een bericht in de krant, op TV of op het web dat een percutane stent-graftbehandeling van een aneurysma van de buikaorta een veel lager risico zou hebben dan operatie kan ertoe leiden dat patiënten zich niet willen laten randomiseren maar kiezen voor de nieuwe behandeling. Dat patiënten zelf hun therapie kiezen is hun recht, maar dat ze misleidt worden door een voorbarig artikel waarin geen uitleg wordt gegeven over de onzekere langere termijneffecten is erg jammer. Hierdoor wordt de kans verkleint dat de patiënt optimaal behandeld wordt en verkleint de kans dat wij het probleem goed kunnen uitzoeken, wat weer andere patiënten die over een paar jaar komen kan schaden.

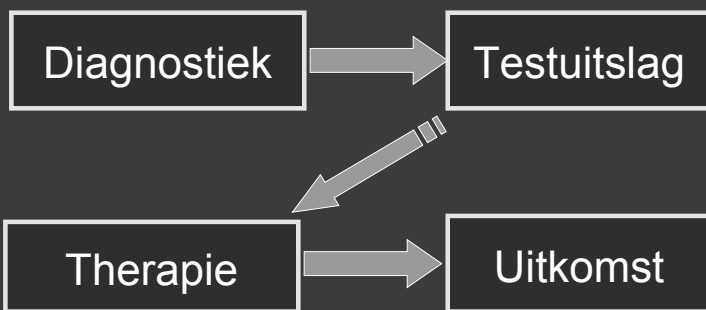
Evaluatie beeldvormende diagnostiek

Dames en heren, u heeft nu bijna 25 minuten naar mij geluisterd. Volgens alle onderwijstheorieën begint uw aandacht nu af te dwalen. Terwijl ik nu juist bij de kern van mijn betoog ben. Als u een groep studenten zou zijn, zou ik zeggen: let op, het volgende is echt belangrijk voor het tentamen. Maar er komt voor u geen examen. Ik wil u wel laten meedenken over de vraag waar wij als onderzoekers thans intensief mee bezig zijn. En, op z'n Amerikaans gezegd: 'I would like to pick your brains'.

De vraag gaat over hoe wij beeldvormende diagnostiek het beste kunnen evalueren. Dit is een nog veel grotere uitdaging dan de evaluatie van beeldgeleide therapie. Straks kunt u invullen aan welke studie u mee zou willen doen vanuit het perspectief van een vaatpatiënt (denk aan het scenario waarmee wij begonnen!). Vervolgens wil ik u vragen welke studieopzet u kiest vanuit het perspectief van financier voor wetenschappelijk onderzoek. (Let wel: er zijn geen foute antwoorden. Alles is goed. Het is een kwestie van smaak.)

Ik geef u eerst wat achtergrondinformatie. Het unieke kenmerk van de evaluatie van diagnostische testen is dat de resultaten van dergelijke testen tussenuitkomsten zijn (figuur 5), d.w.z. de gezondheidswinst wordt bewerkstelligd door de keuze van therapie op basis van de testuitslag, maar niet door de test zelf. Dit betekent dat wij een andere methodologische aanpak nodig hebben dan bij de evaluatie van therapie. Een stapsgewijze evaluatie wordt aanbevolen waarbij successievelijk aan de orde komen de evaluatie van technische aspecten, diagnostische accuratesse, de meer-

Beeldvormende diagnostiek



Figuur 5

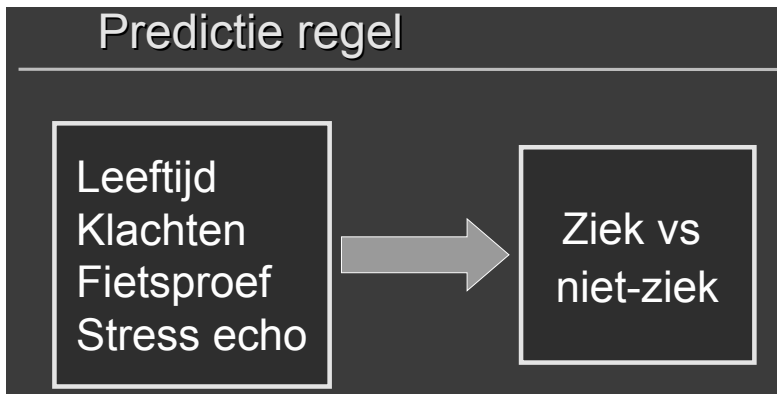
waarde van de test voor de patiënt en de kosteneffectiviteit vanuit maatschappelijk perspectief (9).

Evaluatie van de technische aspecten van een diagnostische test omvat een kwalitatieve en kwantitatieve beoordeling van de testprocedure en de beelden. Denk bijvoorbeeld aan het bepalen van de subjectieve waargenomen kwaliteit van een MR-beeld en denk aan de reproduceerbaarheid van de waarnemingen tussen radiologen onderling. (Ik zie al wat klinici gniffelen.) Voor het toetsen van de technische aspecten hebben wij de methodologie: daar zit het probleem niet.

Bij de diagnostische accuratesse van een test gaat het om het vermogen van de test om een onderscheid te maken tussen zieke en gezonde mensen. Die accuratesse drukken wij uit in de kans op een correct-positieve- en fout-positieve testuitslag. Dit zijn testkarakteristieken die de kans weergeven dat respectievelijk iemand met de ziekte als zodanig wordt herkend en de kans dat iemand zonder de ziekte als ziek wordt gelabeld. Soms gaat het om een test met meerdere mogelijke afkappunten. Denk bijvoorbeeld aan de verhoogde snelheid van de bloedstroom in een vat wat wij meten bij het echo-duplex onderzoek. Wij kunnen diverse snelheden kiezen als afkappunt om zieken van niet-zieken te onderscheiden. In zo'n geval is het nodig om meerdere afkappunten te bekijken en de testkarakteristieken bij elk afkappunt te bepalen. Hoe stringenter het criterium voor het stellen van een diagnose, hoe minder vaak een fout positief resultaat zal optreden. Echter, er zal tevens vaker een patiënt gemist worden.

Dat een test een hoge correct-positieve en lage fout-positieve kans moet hebben spreekt voor zich, maar dat is nog niet voldoende om de bruikbaarheid van de test voor de klinische praktijk aan te tonen. Een beeldvormende test kan prachtige plaatjes opleveren en in een experimentele setting excellente testkarakteristieken hebben en toch nog waardeloos zijn als de uitkomst geen verandering brengt in de diagnose, de therapie keuze of de prognose. Helaas wordt zo'n nieuwe techniek, zoals de MRA, vaak al ingevoerd in de dagelijkse praktijk, nog lang voordat de klinische meerwaarde van de test goed is uitgezocht.

Om de meerwaarde van een test te onderzoeken in relatie tot alle andere diagnostische gegevens kunnen wij een grote groep patiënten alle testen laten ondergaan (dat waren er nogal wat) en dan middels een statistische regressiemethode berekenen welke van de gegevens de meeste informatie bevat om te voorspellen of iemand ziek is (figuur 6). (Dit is de eerste optie op uw antwoordenvol.) Bijvoorbeeld: wij verzamelen gegevens zoals leeftijd, klachtenpatroon, fietsproefuitslag en de resultaten bij stress echocardiografie en combineren deze in een formule om te voorspellen of iemand coronairlijden heeft, d.w.z. kransslagaderverkalking.



Figuur 6

Deze methode is zo'n beetje de 'state-of-the-art' in de evaluatie van diagnostiek. Helaas heeft de methode wel wat haken en ogen. De meest schrijnende is nog wel dat wij ervan uitgaan dat de wereld te verdelen is in zieke vs niet-zieke mensen. Terwijl wij natuurlijk juist te maken hebben met een grote diversiteit aan ziekten en elke ziekte kan in wisselende ernst zich voordoen. Bovendien moeten de afwijkingen goed gelokaliseerd worden.

Als wij bijvoorbeeld denken dat de afwijkingen in het onderbeen gelokaliseerd zijn, terwijl juist de bekkenvaten zijn aangedaan kan dat vervelende consequenties hebben. Dit zijn grote beperkingen van de thans gebruikte methodologie. Een mogelijke oplossing is om nog geavanceerder statistische methoden te gebruiken, namelijk predictieregels die multi-pele uitkomsten voorspellen. De kunst is echter om deze lastige technieken praktisch bruikbaar te maken voor de dokter die u in de spreekkamer te woord staat. Als u een oplossing weet hoor ik dat graag. Ik heb nog een vacante positie voor een promovendus.

Om de uiteindelijke meerwaarde van een test voor een patiënt vast te stellen moeten wij aantonen dat de verwachte baten, welke verkregen worden door correct een patiënt met de ziekte te identificeren, opwegen tegen het potentiële verlies veroorzaakt door foutief een gezonde persoon als ziek te labelen. Om de meerwaarde van de test vanuit maatschappelijk perspectief aan te tonen moeten wij laten zien dat de netto winst in levensverwachting en kwaliteit van leven opwegen tegen de kosten.

Deze exercities kunnen voor diagnostische testen initieel het beste gedaan worden met een simulatie studie, oftewel een besliskundige analyse (de tweede optie op uw vel). Een mathematisch model integreert de beschikbare gegevens betreffende kans op ziekte, risico's, baten, patiëntenpreferenties en kosten en analyseert welke potentiële strategie de diagnostische workup optimaliseert. Dus in plaats van een patiënt allerlei testen te laten ondergaan doen wij de gegevens van de patiënt in de computer, en simuleren wij wat er zou gebeuren bij elk van de mogelijke strategieën.

Een sterk punt hierbij is dat de computer allerlei mogelijke strategieën kan simuleren. Alle testen kunnen worden bekeken in diverse combinaties en sequenties. En wij kunnen diverse afkappunten bekijken voor elke test variabel. Met een simulatie kan dat terwijl wij onmogelijk de patiënt verschillende strategieën kunnen laten ondergaan. Bovendien kan worden bepaald wat het effect is van diverse aannames.

Als er een nieuwe test wordt ontwikkeld kunnen wij zelfs berekenen hoe goed deze zou moeten zijn om de thans gebruikelijke test te vervangen (10,11). Dit kan overigens ook voor therapieën. Hier zouden wij mijn inziens veel meer gebruik van moeten maken om de technische ontwikkelingen te sturen. D.w.z. van te voren bepalen waar die prachtige nieu-

we techniek aan moet voldoen voordat wij de techniek uitgebreid gaan ontwikkelen en toetsen in de kliniek. Daarmee kunnen wij misschien op voorhand al zeggen of het zin heeft om het verder te ontwikkelen. Misschien kunnen wij wel heel veel onderzoeksgeld hiermee besparen. Uiteindelijk zijn daar uw belastingcenten en donaties mee gemoeid. U bent in feite medefinancier van het wetenschappelijk onderzoek.

Idealiter zou na een verkennende computersimulatie op basis van reeds gepubliceerde gegevens, een klinische studie moeten volgen om de meest relevante strategieën te toetsen in de praktijk. Zoals ik al eerder zei is voor het vergelijken van therapieën een gerandomiseerde studieopzet te verkiezen. Voor de vergelijking van diagnostische testen is het uitvoeren van een gerandomiseerde studie (de derde optie op uw vel) ook mogelijk maar niet eenvoudig. Het gaat om de volgende uitdagingen: Ten eerste, de grote diversiteit aan soorten testen en de diversiteit aan afkappunten per test betekenen dat wij heel veel patiënten nodig hebben als wij alle relevante strategieën willen vergelijken. Als wij een keuze hebben gemaakt van de twee beste strategieën op basis van een simulatiestudie, betekent dit dat het verwachte verschil tussen die twee strategieën in gezondheidswinst vaak klein is en dat er dus veel patiënten mee moeten doen om dat kleine verschil aan te tonen.

Ten tweede, de therapie die volgt na het stellen van de diagnose heeft meestal een veel grotere invloed op de uitkomsten dan de keuze van de diagnostische test. En die therapie kan in de toekomst verbeteren wat inhoudt dat de uitgevoerde diagnostische studie niet meer van toepassing is. Verder is het moeilijk om patiënten te vinden die mee willen doen aan zo'n studie (zou u meedoen?) Patiënten hebben de indruk: hoe meer informatie, hoe beter, en vergeten dat die extra informatie ook weleens fout kan zijn, zelfs gevaarlijk kan zijn, als de dokter op het verkeerde spoor wordt gezet.

Tenslotte, misschien nog wel het grootste probleem bij het opzetten van een diagnostische trial: de techniek ontwikkelt zich snel, de beelden zijn vaak aanlokkelijk mooi, en zo'n studie opzetten duurt lang. Voordat het protocol klaar is, voordat de financiering rond is, en voordat wij alle onderzoekers en dokters, die meedoen op een lijn hebben, duurt het al snel 2 jaar. Ondertussen gaat de technische ontwikkeling van de beeldvormende diagnostische mogelijkheden door en wordt of de nieuwe techniek al lang uitgebreid gebruikt omdat de plaatjes toch zo fraai zijn of er is alweer een nieuwe betere techniek.

Kortom, evaluatie van beeldvormende diagnostiek en beeldgeleide therapie, brengt een aantal specifieke uitdagingen met zich mee. De grootste uitdaging is de snelheid waarmee de techniek zich ontwikkelt. De evaluatie vergt dan ook een goed georganiseerde multicentrische aanpak waarbij ieder centrum als het ware in de startblokken staat om meteen een techniek te evalueren zodra die van toe passing is. Hopelijk zal het net opgerichte IRIN, het Interuniversitair Radiologisch Instituut Nederland, hierin een rol gaan spelen. Verder moeten wij de methodologie voor de evaluatie en de praktische toepassing daarvan verder ontwikkelen: daar hoop ik met de ART onderzoeksgroep (ART: Assessment of Radiological Technology) de komende jaren een belangrijke bijdrage aan te leveren.

Onderwijs (vervolg)

Zoals beloofd kom ik weer terug bij het onderwijs. Mijns inziens moet onderwijs zoveel mogelijk interactief en probleem gestuurd zijn. Dus als ik u echt een indruk zou willen geven van mijn visie op onderwijs zouden wij nu opsplitsen in werkgroepen. Iedere groep gaat proberen een studieopzet te bedenken. En over 3 uur komen wij weer terug in de aula om de oplossingen plenair te bespreken. Ik denk echter dat wij allen de voorkeur geven aan een ander interactief programma.

Wel zie ik graag de vragen beantwoord: Welke studieopzet kiest u, vanuit het perspectief van een vaatpatiënt die mee zou doen? En vanuit het perspectief van medefinancier voor het onderzoek? En vergeet niet: als belastingbetaler en donateur bent u medefinancier.

Hoe nu verder? Is aan uw leerdoel van vanmiddag voldaan? Mochten er nog vragen zijn, ik hou aansluitend aan dit hoorcollege spreekuur. U kunt natuurlijk ook kiezen voor zelfstudie daarbij ondersteund door computers. Met name het internet is hiervoor een geweldige bron van informatie. Een voorbeeld van een fantastisch middel om anatomie te leren is 'The Visible Human', thans op het web zichtbaar. De radiologie en de ontwikkelingen in de beeldverwerking dragen aan het onderwijs bij door studenten en assistenten in opleiding via een computer op allerlei manieren naar anatomie en pathologie te laten kijken. Overigens is computerondersteuning en het internet niet alleen een informatiebron voor de beroepsgroep maar ook voor patiënten die hiermee goed geïnformeerde gesprekspartners worden.

Ook oefenen op computer gesimuleerde patiënten behoort tot de mogelijkheden: bijvoorbeeld een angiografie uitvoeren en een stentplaatsing op een virtuele mens. Dat zal zeker z'n intrede gaan doen, en dat is maar goed ook. Want het is toch eigenlijk merkwaardig dat piloten al jaren worden getraind met de 'flight simulator' terwijl assistenten in de geneeskunde het vak leren middels het principe 'see one, do one, teach one'.

Zeer gewaardeerde toehoorders:

Ik heb mijn drie taken, patiëntenzorg, onderzoek, en onderwijs, met u besproken. Zoals u zult begrijpen, heb ik nog meer taken. Daar wil ik nog in het kort wat over zeggen. Als kersverse hoogleraar dacht ik er goed aan te doen om mij wat te verdiepen in 'management'. Ik heb diverse boeken over dit onderwerp gelezen. Titels die ik van harte kan aanbevelen zijn: 'The goal', 'It's not luck', 'How to get to yes', 'How to get past no' en 'How to talk so kids listen and listen so kids talk'. Eigenlijk bleken al die boeken over hetzelfde te gaan, namelijk over de kunst om de essentie te zien, om de juiste elementen te combineren, om creatief te zijn en nieuwe oplossingen te verzinnen, en de kunst om samen met anderen positief en constructief bezig te zijn, er iets moois van te maken.

Mijn beste raadgever op dit gebied is eigenlijk Dr. Seuss, een befaamde dokter in de VS die kinderboeken schrijft, van wie ik bijna elke avond een gedeelte voorlees terwijl mijn dochter van de bijbehorende tekeningen geniet. Ik citeer (12):

*„You'll get mixed up,
As you know
With many strange birds as you go
So be sure when you step
Step with care and great tact
And remember that Life's
a Great Balancing Act
Just never forget to be dexterous and deft
And never mix up your right foot with your left.”*

Dankwoord

Tot slot wil ik nog enkele persoonlijke woorden spreken.

Ten eerste wil ik al mijn vrienden, familie, kennissen en collegae bedanken voor de getoonde belangstelling nu en door de jaren heen. In het bijzonder bedank ik iedereen hier aanwezig voor hun komst en aandacht (en de antwoorden op de vragen!).

Terugdenkend aan mijn loopbaan realiseer ik dat Andries Querido een belangrijke rol heeft gespeeld. Als tweedejaars medisch student tijdens een keuzeonderzoek heb ik prof. Querido leren kennen. Op diverse momenten in mijn loopbaan daarna heeft hij een positieve invloed gehad. De belangrijkste momenten waren nog wel de gesprekken over de essentie van medisch wetenschappelijk onderzoek.

In de rol van promotor nu tien jaar geleden heeft Koos Lubsen mij kritisch leren denken over mijn eigen werk. Beste Koos, sinds die tijd volg je nog steeds met even veel enthousiasme en belangstelling mijn werk: dat waardeer ik. Dat je vandaag hier aanwezig bent is voor mij een grote eer.

The five years we spent in Boston were memorable in many ways. I really appreciated being a fellow with Milton Weinstein and working with many other researchers at Harvard. Now, as peers, we have a productive continuing collaboration. I hope the exchange of PhD students and fellows, and the trips across the ocean, will continue.

Ook ben ik dank verschuldigd aan NWO en de Rijksuniversiteit Groningen, die het aantrekkelijk hebben gemaakt voor ons om weer terug te komen naar Nederland.

De Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam wil ik bedanken voor het vestigen van de bijzondere leerstoel waardoor ik mij verder kan verdiepen in het beschreven bijzondere aandachtsveld en dus mijn hobby kan blijven uitoefenen.

Ook de decaan van de faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, prof. Verwoerd, wil ik bedanken voor zijn inzet om mijn benoeming in Rotterdam tot een realiteit te maken.

Bert Hofman: grote bewondering heb ik voor jou in je rol als hoofd van de afdeling Epidemiologie & Biostatistiek. Jouw enthousiasme voor het vak

en je positieve attitude werken aanstekelijk. Ik kijk met vol vertrouwen naar onze samenwerking.

Gabriel Krestin, your interest in critically evaluating daily practise and developing a cost-effective Evidence-based Radiology department are an important motivating force for me. As you said last year: „an image says more than 1000 words”: the Erasmus bridge symbolizes the mental image I have when I think of the bridge we are building between Radiology and Clinical Epidemiology: strong and elegant. I look forward to working with you in making ours dreams come true.

Yolanda van der Graaf, Willem Mali, en Jos van Engelshoven: wij werken nu zo'n zes jaar samen, en steeds met veel plezier. Telkens weer waardeer ik de discussies met jullie over de nieuwste ontwikkelingen in de radiologie en hoe wij deze het beste kunnen evalueren.

Aan alle medewerkers van de Radiologie en van de Epidemiologie en Biostatistiek, en i.h.b. mijn promovendi, studenten en medewerkers van de ART groep: jullie inzet en positieve attitude stel ik zeer op prijs. De Rotterdamse no-nonsense houding belooft veel goeds. Een speciale dank aan degenen die hebben bijgedragen aan deze oratie.

Mijn schoonouders, lieve Jet en Cees: jullie steun, interesse, en luisterend oor waardeer ik telkens weer.

Lieve Mama: met grote bewondering zagen wij hoe u, na het overlijden van papa alweer bijna tien jaar geleden, een eigen leven heeft opgebouwd. Uw belangstelling, steun en hulp waardeer ik ten zeerste.

Lieve Marijn: onze vakgebieden zijn eigenlijk hetzelfde: alleen het domein is iets anders. Jij kijkt weliswaar op een wat grotere schaal dan ik, maar het gaat om Doppler-verschuivingen, het verzamelen van pixels, het bewerken van de pixels tot kunst en vervolgens tot grafieken, en het schrijven van publicaties en proposals. Wij zitten beiden veel achter de computer, simuleren en interpreteren, begeleiden promovendi, vergaderen, en gaan vaak op reis. Over al deze aspecten kan ik goed met jou van gedachten wisselen en dat apprecieer ik. Maar de meest vruchtbare discussies met jou gaan over de vragen: Waar ben ik nou eigenlijk mee bezig? Hoe kan ik impact hebben? Hoe zorg ik dat het ook plezierig is?

Dear Laura: life with you is so much fun. Your questions, your dancing, music and artwork, and your laughter, fill my heart with joy. You know the art of living. You have the magic!

Ik heb gezegd.

Referenties:

1. Diagnostisch Kompas, ZiekenfondsRaad, 1997.
2. Visser K, Hunink MGM. Comparative summary receiver operating characteristic analysis of color-guided duplex ultrasound vs MRA for the imaging workup of PAD. Radiology 1999, accepted.
3. Fleischmann KE, Hunink MGM, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. JAMA 1998; 280: 913-920.
4. Kent KC, Kuntz K, Mahesh RP et al. Perioperative imaging strategies for carotid endarterectomy. An analysis of morbidity and cost-effectiveness in symptomatic patients. JAMA 1995; 274: 888-893.
5. Caro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high-vs low-osmolality contrast media: a meta-analysis. AJR. 1991; 156:825-832.
6. „Hakuna matata” No worries. Van de Lion King.
7. McElduff P, Dobson AJ. How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of a major coronary event. BMJ 1997; 314: 1159-64.
8. Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL, et.al. Type of alcoholic beverage and risk of myocardial infarction. Am J Cardiol 1999; 83: 52-7.
9. Fryback, Thornbury. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991; 11:88-94.
10. Phelps, C E and A I Mushlin (1988) „Focusing technology assessment using medical decision theory” Med Decis Making 8: 279-289.
11. Hunink MGM, Kuntz KM, Fleischmann KE, Brady T J. Noninvasive imaging for the diagnosis of coronary artery disease: focusing the development of new diagnostic technology. Ann Intern Med, Nov 1999 (in press)
12. Dr. Seuss. Oh, the places you will go!

Resultaten van de opdrachten

Van de 127 formulieren die wij hebben teruggekregen waren er 106 met antwoorden op de vragen betreffende patiëntenzorg en 110 met antwoor-

den op de vragen betreffende onderzoek. 48% van de respondenten was medicus, 17% paramedicus en 17% was hoogleraar.

Onderwijs

Leerdoel: met welke vraag bent u gekomen vanmiddag? Antwoorden die werden gegeven waren onder andere:

- Iets meer leren over de persoon achter de benoeming.
- Wat doe je eigenlijk?
- T.b.v. inhoud van het vakgebied.
- Geïnformeerd te raken over leerplan en inhoud van uw leerstoel.
- Met trots zien hoe een promovendus prof wordt.
- Hoe gaat een oratie in z'n werk.
- Gezelligheid.
- De wijn achteraf.
- Netwerken.

Patiëntenzorg

52-59% koos een onderzoek per vaatgebied, 30-37% kozen er twee. Echografie en MR werden het meeste beantwoord. Echografie werd tenminste een keer gekozen door 71 % van de respondenten, scintigrafie door 25%, CT door 29%, MR door 75% en angiografie door 52%

Onderzoek

Vanuit het perspectief van patiënt koos de meerderheid voor de computer simulatie studie. Vanuit het perspectief van medefinancier koos de meerderheid voor een gerandomiseerde studie opzet. (Zie tabel)

Keuze als patiënt	Keuze als medefinancier			
	Groep patiënten, predictie regel	Computer simulatie studie	Randomisatie van patiënten	
Groep patiënten, predictie regel	6	10	8	24
Computer simulatie studie	6	22	23	51
Randomisatie van patiënten	4	12	19	35
	16	44	50	110

Over Machiavelli, Montesquieu en de vogelvrije burger

Oratie uitgesproken door Prof. dr. B.H.Ch. Stricker bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar in de Farmaco-epidemiologie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op vrijdag 2 november 2001.

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Wat is farmaco-epidemiologie?

De farmaco-epidemiologie vormt een onderdeel van de epidemiologie. Epidemiologie wordt gedefinieerd als een medische wetenschap, die de frequentie van ziekten en haar determinanten bestudeert. Met determinanten bedoelen we alle factoren, die van invloed zijn op de frequentie van ziekten. Deze determinanten worden ook wel risicofactoren genoemd, met name wanneer zij de frequentie van de bewuste ziekte doen toenemen. De farmaco-epidemiologie concentreert zich in belangrijke mate op het geneesmiddel als determinant. Vanzelfsprekend worden hierbij de overige determinanten niet uit het oog verloren. Wanneer het geneesmiddel de kans op ziekte verhoogt, spreken we doorgaans van bijwerkingen. Bij verlaging van de kans doelen we op het therapeutisch effect.

Nederland telt thans vier hoogleraren die een leerstoel farmaco-epidemiologie bekleden, respectievelijk aan de universiteiten van Maastricht, Groningen, Utrecht en Rotterdam. Nog recent hebben mijn collegae De Jong-van den Berg van de Rijksuniversiteit Groningen en Leufkens van de Universiteit Utrecht in hun oraties de mogelijkheden geschetst, die de farmaco-epidemiologie de samenleving biedt.

Dat zal ik hier niet herhalen. Ook zal ik mij niet richten op de vaak zeer complexe analyse van geneesmiddelgebruik als determinant van ziekten. In plaats daarvan wil ik mij in mijn oratie concentreren op een belangrijk bestuurlijk aspect en wel de vraag: in hoeverre voldoet de overheid aan datgene dat de burger van haar mag verwachten met betrekking tot de veilige toepassing van geneesmiddelen. Met deze keuze doe ik zowel recht aan mijn functie als hoogleraar farmaco-epidemiologie als aan mijn functie als Inspecteur voor de Geneesmiddelenbewaking bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg.

In het eerste gedeelte van mijn oratie zal ik trachten om u duidelijk te maken waarom farmaco-epidemiologie zo belangrijk is voor de geneesmiddelenbewaking. Ook zal ik u uitleggen waarom ik vind dat de Nederlandse overheid op dit punt te weinig activiteiten ontplooit. Omdat dit gedeeltelijk te maken heeft met bestuurlijke rolvervaging binnen het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, zal ik trachten duidelijk te maken welke historische ontwikkelingen ten grondslag liggen aan de politiek-bestuurlijke scheiding der machten volgens de filosofie van de *trias politica* van Montesquieu. En tenslotte zal ik een pleidooi houden voor hernieuwde aandacht voor deze *trias politica*, niet in de laatste plaats nu de populariteit van Zelfstandige Bestuursorganen de mogelijkheid schept dat bestuurlijke zuiverheid het zal gaan afleggen tegen vermeende efficiëntie.

Waarom is farmaco-epidemiologie belangrijk voor geneesmiddelenbewaking?

Waarom is farmaco-epidemiologie zo belangrijk voor geneesmiddelenbewaking? Geneesmiddelenbewaking – ook wel farmacovigilantie genoemd – is een betrekkelijk nieuw woord voor de activiteiten waarbij de signalering van – en het onderzoek naar – bijwerkingen van geneesmiddelen centraal staan. In de praktijk betreft het voornamelijk onderzoek aan de hand van meldingen van vermoedelijke bijwerkingen. Meldingen van bijwerkingen vormen ontegenzeggelijk een belangrijke bron van kennis. We weten immers dat het klinisch onderzoek, dat voorafgaat aan de registratie en het op de markt brengen van een geneesmiddel, onvoldoende inzicht geeft in de aard en frequentie van bijwerkingen. Meldingen hebben echter drie uitgesproken beperkingen. Ten eerste wordt niet elke bijwerking herkend door de patiënt of arts en wordt slechts een grote minderheid van de herkende bijwerkingen ook daadwerkelijk gemeld (1). Alhoewel in de afgelopen jaren meermalen getracht is om hierin verbetering te brengen, lijkt onderzoek erop te wijzen dat dit onvoldoende heeft geholpen en dat ook bij de regionaal opererende Stichting Lareb sprake is van een sterke onderrapportage (2). Ten tweede bestaat de mogelijkheid dat een gemelde bijwerking op een bepaald geneesmiddel in werkelijkheid niet door dat geneesmiddel werd veroorzaakt. Een derde beperking van meldingssystemen is dat deze geen inzicht geven in het daadwerkelijk gebruik van geneesmiddelen. Om de frequentie van een bepaalde bijwerking op een bepaald geneesmiddel te bepalen, heeft men een teller en een noemer nodig. De teller wordt hierbij gevormd door het daadwerkelijke aantal bij-

werkingen van het geneesmiddel in de bevolking en de noemer door het gebruik van dit geneesmiddel in de bevolking. Bij het gebruik van een meldingssysteem kennen wij noch de teller, noch de noemer van de frequentiebepaling.

Meldingssystemen geven dus geen inzicht in de frequentie van een bijwerking en slechts in beperkte mate inzicht in risicoverhogende factoren. Met behulp van epidemiologische methoden is het wèl mogelijk om dit inzicht te krijgen. Daarbij wordt in de overgrote meerderheid gebruik gemaakt van twee methoden, het cohortonderzoek en het patiënt-controleonderzoek. Bij het cohortonderzoek volgen we een groep X die gebruik maakt van een nieuw geneesmiddel A en vergelijken de frequentie van een bepaald ongewenst effect binnen deze groep met de frequentie van deze aandoening binnen een vergelijkingsgroep Y, die ofwel niets gebruikt ofwel gebruik maakt van een vergelijkbaar geneesmiddel B. Men kan dan zowel een relatief risico berekenen als de verschillen in frequentie bepalen tussen beide groepen. Dergelijk cohortonderzoek is vooral goed uitvoerbaar wanneer de frequentie van het ongewenste effect niet te laag is. Wanneer deze frequentie wèl laag is, kiest men doorgaans voor patiënt-controleonderzoek. Hierbij bestudeert men of personen met een bepaalde aandoening – in dit geval het zojuist genoemde ongewenste effect – vaker een bepaald geneesmiddel hebben gebruikt dan een aselekt getrokken groep personen zonder die aandoening. Ook patiënt-controleonderzoek geeft inzicht in het relatieve risico. Beide methoden – cohortonderzoek en patiënt-controleonderzoek – geven ook inzicht in de rol van overige factoren, die het risico verder kunnen verhogen.

Praktijkvoorbeelden van farmaco-epidemiologisch onderzoek

Met behulp van farmaco-epidemiologisch onderzoek kan men signalen over bijwerkingen toetsen. Men kan er echter ook onderzoek mee doen om de kwaliteit van de farmaco-therapeutische behandeling te verbeteren. Van ieder van deze toepassingen geef ik thans voorbeelden.

Sedert de introductie van de pijnstiller glafenine in 1972 – beter bekend onder de merknaam Glifanan – werd een groot aantal meldingen ontvangen van anafylaxie. Anafylaxie betreft een ernstige overgevoeligheidsreactie waarbij de patiënt binnen één uur na inneming van een geneesmid-

del een jeukende huidreactie ontwikkelt, die doorgaans gepaard gaat met een sterke bloeddrukdaling en ernstige benauwdheid door spasme van de luchtwegen. Omdat het grote aantal meldingen mede kon zijn veroorzaakt door aandacht in de media, was het niet mogelijk om met zekerheid te stellen dat Glifanar dit vaker veroorzaakte dan vergelijkbare pijnstillers. Daarom werd door onze afdeling een epidemiologische studie verricht waaruit onomstotelijk naar voren kwam dat Glifanar 168 keer vaker anafylaxie veroorzaakte dan andere pijnstillers (3). Naar aanleiding van dit onderzoek werd Glifanar wereldwijd uit de handel genomen.

Een tweede voorbeeld waarbij toetsend epidemiologisch onderzoek niet alleen bevestigde dat een bepaalde bijwerking daadwerkelijk voorkwam maar ook inzicht gaf in de frequentie, betrof de associatie tussen fluoroquinolones en het optreden van verscheuring van de achillespees. Fluoroquinolones zijn belangrijke antibacteriële geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde infecties van de luchtwegen en van de urinewegen. Uit onderzoek, dat wij samen met de Universiteit Utrecht verrichtten, bleek dat het risico op achillespeesruptuur sterk verhoogd was en dat dit vooral optrad bij ouderen die gelijktijdig werden behandeld met bijnierschorsormoon.

Dat epidemiologisch onderzoek niet alleen een rol speelt bij het toetsen en kwantificeren van signalen met betrekking tot bijwerkingen blijkt uit mijn derde voorbeeld. Bij een onderzoek naar de rol van behandeling van verhoogde bloeddruk, kwam naar voren dat dit de kans verlaagt op vasculaire dementie. U begrijpt onmiddellijk wat de consequenties zijn voor farmacotherapeutische zorg. Blijkbaar speelt de farmaco-epidemiologie een belangrijke rol bij onderzoek naar de juiste toepassing van geneesmiddelen in onze samenleving.

Het moge duidelijk zijn dat meldingssystemen voor bijwerkingen en de farmaco-epidemiologie twee benaderingen van geneesmiddelenbewaking vormen, die elkaar zowel aanvullen als versterken. Een samenleving kan niet op veilige wijze geneesmiddelen gebruiken wanneer de geneesmiddelenbewaking tekortschiet. Om deze reden heeft de Gezondheidsraad in 1991 ongevraagd advies uitgebracht over geneesmiddelenbewaking (4).

Nu heeft ons land al sinds 1963 een meldingssysteem voor vermoedelijke bijwerkingen. Waarom besteedt de overheid zo weinig middelen aan far-

maco-epidemiologie, terwijl dit blijkbaar toch zo belangrijk is en de technische mogelijkheden in ons land ruimschoots voorhanden zijn? Mijns inziens heeft dit twee redenen.

De eerste reden ligt in de overweging dat men vindt dat de farmaceutische industrie dit moet doen. Dat is bovendien wettelijk vastgelegd. Maar daarbij hoort de kanttkening dat fabrikanten doorgaans alléén hun eigen produkten onderzoeken omdat de aansprakelijkheidswetgeving slechts hun eigen produkten betreft. Hierdoor ontbreekt het breder perspectief. Vergelijk het met verkeersveiligheid. Autofabrikanten besteden veel geld en aandacht aan de veiligheid van hun produkt. Toch begrijpt iedereen dat dit de overheid niet van de plicht ontslaat om onderzoek te doen naar de verkeersveiligheid. Immers, bij de toepassing onder alledaagse omstandigheden van het produkt auto kan heel veel mis gaan. Wat voor het produkt auto geldt, geldt in nog sterkere mate voor het produkt geneesmiddel want juist hiervan verwacht men beter te worden en niet nog zieker. Bovendien kunnen de resultaten van onderzoek door de farmaceutische industrie vertekend zijn door commerciële overwegingen. Bij de verhitte debatten rond de verhoogde kans op trombo-embolieën bij gebruik van orale contraceptiva van de derde generatie, heeft Vandenbroucke erop gewezen dat door de industrie betaald onderzoek tot lagere risicoschattingen kwam dan onderzoek met een onafhankelijke bron van financiering (5). Soortgelijke beïnvloeding van resultaten door industrie sponsoring is beschreven met betrekking tot andere geneesmiddelen (6).

De tweede reden is bestuurlijke onmacht, mede dankzij een machiavelistisch aandoende rolvervaging binnen de overheid en de teloorgang van de *trias politica* van Montesquieu op bestuurlijk mesoniveau. Om dit te verduidelijken aan de toehoorders in de zaal, die jonger zijn dan 20 jaar, en wellicht ook aan de onderzoekers *pur sang* met weinig bestuurlijke ervaring, ontkom ik er niet aan om iets te vertellen over het antwoord van Montesquieu op Machiavelli.

Over Machiavelli en Montesquieu

Zonder volledig te kunnen zijn, kan men stellen dat veel van onze kennis over macht – en hoe ermee om te gaan – gebaseerd is op twee schrijvers, Machiavelli en Montesquieu. Niccolò Mac(c)hiavelli, die geboren werd in 1469, was een vertegenwoordiger van de Italiaanse Renaissance. Deze

Renaissance, die in feite in de 14de eeuw in kleine kring begon rond de dichter Petrarca, brak met het lang heersende scholastische systeem van de Middeleeuwen. Dit was geen geringe verandering. De scholastiek – de combinatie van religieuze wijsbegeerte en wetenschapsbeoefening, die aan de hogescholen in de Middeleeuwen het denken beheerste, liet weinig ruimte voor niet-religieuze interpretaties van aardse zaken. De affaire Copernicus, die zich voor een kerkelijke rechtbank moest verantwoorden voor zijn stelling dat de aarde om de zon draait en niet andersom, is een bekend voorbeeld. De scholastiek betrof een gesloten systeem waarmee alles verklaard werd uit goddelijk handelen. Als consequentie werd door de katholieke kerk elke vrijdenkerij rigoreus bestreden. Toch kwam hier in Italië langzaam verandering in, mede dankzij meedogenloze maar tegelijk liberale heersers zoals voortgebracht door het geslacht *dei Medici* en sommige relatief ruimdenkende pausen. In dit krachtenspel schreef Machiavelli het boek 'Il Principe', de Heerser (7).



Niccolò Machiavelli (3 mei 1469 – 22 juni 1527)

Wanneer men het boek de Heerser leest, beseft men onmiddellijk met een meesterwerk van doen te hebben. Dit in 1513 geschreven boek is helder geschreven en tijdloos. Veel boeken uit die tijd zijn voor ons moeilijk leesbaar geworden. Ik heb het dan vanzelfsprekend niet over eventuele taal-

barrières maar over het gedachtengoed dat vaak zo fundamenteel anders is dan het onze, dat dergelijke teksten onbegrijpelijk worden. Hij, die met lede ogen aanziet hoe zijn nageslacht dagelijks gealfabetiseerd wordt dankzij het medium televisie, zou ik dit boek kunnen aanbevelen. Men kan het zijn kinderen laten lezen, ervan uitgaande dat ze meer dan 10 regels kunnen lezen zonder onrustig te worden, dat ze enige sociale intelligentie hebben en dat ze niet te jong zijn. Machiavelli had enkele diplomatieke missies verricht maar werd gearresteerd toen de *dei Medici's* opnieuw aan de macht kwamen. Tijdens zijn verbanning naar het platteland rond Florence schreef hij dit boek teneinde bij hen in de gunst te komen. Het boek 'de Heerser' wordt gekenmerkt door amoraliteit zonder gêne en is doordrenkt van een cynisch realisme. Machiavelli moet een grote sociale intelligentie hebben gehad. Hij of zij, die bekend is met machtsstructuren en hier dagelijks mee te maken heeft, krijgt bij het lezen veel 'Aha-erlebnissen'. Op niets verhullende analytische wijze wordt geschetst hoe men heerser kan worden, hoe men deze positie moet behouden en bij welke fouten men de positie van heerser zal verliezen. Volgens Machiavelli moet een heerser goed kunnen veinzen. Hij hoeft zich niet aan de heersende moraal aan te passen, maar moet voorwenden dit wel te doen. Hij moet zijn ware aard verbergen en vertrouwen wekken wanneer hem dit zo uitkomt. Niet de intentie geldt, tenzij deze gericht is op de verwerving of uitbreiding van macht. Kortom, een boeiend boek.

We maken nu een sprong in de tijd van ongeveer 200 jaar en verplaatsen ons naar Frankrijk. Met Lodewijk XIV – de zonnekoning – beschikt Frankrijk over een autocratisch vorst, die zich omringt met vertegenwoordigers uit de adel en geestelijkheid. In deze tijd geboren – we schrijven het jaar 1689 – lijkt baron de Montesquieu een gunstig maatschappelijk perspectief te hebben. In 1716 wordt hij voornamelijk krachtens zijn afkomst voorzitter van het parlement van Bordeaux. Daar blijkt hem al snel dat het centrale gezag van de koning veel lokale bevoegdheden naar zich toe trekt. Hierdoor geprikkeld, schrijft hij in 1721 'Lettres persanes', een satirisch geschrift waarin twee fictieve Perzische kooplieden door Frankrijk trekken. Deze worden daar met allerlei voor hen onbegrijpelijke regels geconfronteerd en vergelijken de koning van dit land met een autocratische Turkse kalief. In 1748 verschijnt zijn belangrijkste werk 'De l'esprit des lois' dat in 1783 als 'De geest der wetten' in ons land werd uitgebracht door uitgeverij Holtrop (8).



Charles-Louis de Secondat, baron de la Brède et de Montesquieu
(18 januari 1689 – 10 februari 1755)

Het werk van Montesquieu is aanzienlijk minder toegankelijk dan het werk van Machiavelli. Dit komt niet alleen doordat 'De l'esprit des lois' 31 delen telt maar ook omdat de universele wetenschapsbeoefening door Montesquieu tot een bonte verzameling hoofdstukken leidde, die onderling weinig samenhang vertonen. Voltaire noemde het een labyrint zonder leidraad waarin elke methode ontbreekt. Martin noemt 'De l'esprit des lois' met gevoel voor understatement 'the most formless of all masterpieces'. Men kan het werk inzien in de Leeszaal Bijzondere Collecties van de Koninklijke Bibliotheek te Den Haag en kan niet anders dan tot de conclusie komen dat Voltaire enigzins gelijk had. Maar er zitten hele goede stukken in. Het geniale en meest bekende stuk uit 'De l'esprit des lois' heeft betrekking op de *trias politica*. Dit betreft het voorstel van Montesquieu om een strikte scheiding aan te brengen tussen de wetgevende, de uitvoerende en de rechtsprekende macht. Dit wordt thans als een fundamenteel bestuurlijk bestanddeel beschouwd. In de tijd van Montesquieu was dat anders, al moet gezegd dat John Locke eerder een vergelijkbaar bestuurlijk uitgangspunt voorstelde. 'De l'esprit des lois' heeft een enorme invloed gehad op het latere politieke denken en onder andere de opstellers van de Amerikaanse constitutie werden hier in belangrijke mate door beïnvloed. Terecht want de *trias politica* is het wapen tegen de machiavellisten. Laten wij nu eens trachten om dit bestuurlijk principe toe te passen op de geneesmiddelenbewaking nadat wij eerst de rol hebben belicht van de vogelvrije burger.

De vogelvrije burger

In Nederland voelen veel burgers zich eerder vrij als een vogel dan vogelvrij. Wanneer het gaat om technische zaken is de burger echter doorgaans onwetend. Dat is zeker niet bedoeld als diskwalificatie. U en ik, wij zijn allemaal onwetend met betrekking tot de overgrote meerderheid van de vele technische onderwerpen, die in onze maatschappij een vooraanstaande rol spelen. Wanneer u kunt e-mailen en internetten, wil dat noch niet zeggen dat u een website kunt bouwen maar vaak wel dat u iets kunt vinden van wat u wilt weten. Voor het inbouwen van een CD-writer gaat u naar een leverancier en het apparaat zal het doen. Toch weet u er eigenlijk weinig van. Wij zwemmen allemaal grotendeels onwetend in een enorme zee van technologische wetenswaardigheden. Daarmee is onze afhankelijkheid vergroot, maar wij realiseren ons dit nauwelijks.

Dat geldt ook voor geneesmiddelen. De moeilijkheid bij geneesmiddelen is dat men zowel medische als farmacologische kennis moet hebben. Welke expert kent alle 10.283 in 2001 in Nederland in de handel zijnde geregistreerde farmaceutische producten (9)? Vermoedelijk géén van hen. Verstandige artsen gebruiken slechts een beperkt aantal geneesmiddelen, vaak niet meer dan een honderdtal waarmee men de meeste ziekten en symptomen behoorlijk kan behandelen. Men kan zich echter niet aan de indruk onttrekken dat een toenemend aantal patiënten meent wel degelijk veel van geneesmiddelen te weten. Dankzij zogenoemde ervaringsdeskundigheid en geholpen door oppervlakkige televisieprogramma's wordt het geneesmiddel gedeeltelijk van therapeutisch tot consumentenartikel. Maar de keuze van een koffiezetapparaat verloopt anders dan de keuze van een geneesmiddel. Nog slechts enkele jaren geleden werd vanuit liberale kringen bepleit, dat de burger zonder recept elk geneesmiddel zou moeten kunnen krijgen waarvan hij meent dat het goed voor hem is. Een dergelijke vrijheid zou echter in vogelvrijheid ontaarden want we weten te weinig over de bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen. De burger heeft dus behoefte aan – en recht op – een adequate en onafhankelijke organisatie van de geneesmiddelenbewaking.

Laten wij thans bekijken hoe de verantwoordelijkheden geregeld zijn van de partijen die zich bezighouden met deze geneesmiddelenbewaking.

De verantwoordelijke partijen in de geneesmiddelenbewaking

Wanneer een geneesmiddel geregistreerd wordt voor gebruik door de mens, is het uitgebreid getest op werkzaamheid en toxiciteit in proefdieren. Omdat het klinisch onderzoek om economische redenen in betrekkelijk kleine en éénvormige patiëntengroepen (tot maximaal enkele duizenden patiënten) verricht worden gedurende een beperkte periode (vaak minder dan één jaar), weten wij niet alles over de mogelijke bijwerkingen. Dat betekent dus eigenlijk dat we met betrekking tot de kennis over bijwerkingen, het definitieve experiment op de bevolking doen plaatsvinden. Ook al kunnen we *de jure* niet spreken van een experimentele opstelling, *de facto* is hier wel degelijk sprake van. De afgelopen jaren werden met enige regelmaat geneesmiddelen kort na registratie weer uit de handel genomen vanwege bijwerkingen. Ik noem slechts leverbeschadiging bij behandeling van de ziekte van Parkinson met tolcapone (Tasmar) en rhabdomyolyse bij gebruik van de cholesterolverlager cerivastatin (Lipobay) maar er zijn méér voorbeelden. Wanneer we het over geneesmiddelenbewaking hebben, is dus sprake van een concreet en serieus onderdeel van de gehele geneesmiddelenvoorziening. Bescherming van de bevolking door een goede geneesmiddelenbewaking is derhalve van uiterst belang.

De geneesmiddelenbewaking kent drie partijen die gezamenlijk verantwoordelijkheid dragen, namelijk de registratiehouder, de professionele hulpverleners en de overheid. De eerste partij, de registratiehouder is doorgaans tevens de fabrikant. Twee belangrijke ontwikkelingen hebben de aandacht van registratiehouders voor geneesmiddelenbewaking doen toenemen. Ten eerste de recente aanscherping van de produktaansprakelijkheid. Ten tweede de implementatie in onze wetgeving in 1996 van bindende Europese richtlijnen voor geneesmiddelenbewaking.

De tweede partij, de professionele hulpverleners, spelen potentieel een belangrijke rol bij de geneesmiddelenbewaking. Een juiste toepassing van geneesmiddelen is een belangrijk instrument om het veilig gebruik door de patiënt mogelijk te maken. Het melden van ernstige en onbekende bijwerkingen door artsen en apothekers moet worden beschouwd als een uiting van professionele beroepsbeoefening. Helaas schort het hier nog steeds aan en blijft het percentage gemelde bijwerkingen in ons land gering.

Bij de rol van de derde partij, de overheid, wil ik wat langer stilstaan omdat ik denk dat haar verantwoordelijkheden van een andere orde zijn dan die der eerdergenoemde partijen. Alhoewel pas in 1983 formeel in artikel 22, lid 1 van de Grondwet is vastgelegd dat de overheid geacht wordt om maatregelen te treffen ter bevordering van de volksgezondheid (10), handelde zij reeds in de 19de eeuw als zodanig. Omdat met name de bestrijding van infectieziekten en zuigelingensterfte specifiekere wetgeving vereiste, kwam in 1865 de Gezondheidswet tot stand met de installatie van een Staatstoezicht op de Volksgezondheid. Tot de beruchte affaire rond de aangeboren afwijkingen bij kinderen van moeders, die gedurende de zwangerschap gebruik hadden gemaakt van het slaapmiddel thalidomide (Softenon) was de overheidsaandacht voor geneesmiddelen beperkt en wellicht gekleurd door de fraaie successen van nieuwe geneesmiddelen zoals sulfonamides en antibiotica. Voor ongewenste effecten bestond weinig aandacht tenzij deze samenhangen met productiefouten. Voorbeelden hiervan zijn de vervuiling van sulfanilamide met diethyleenglycol, een fout die in 1937 in de Verenigde Staten meer dan 100 mensen het leven kostte (11). Alhoewel dit soort epidemieën internationaal het groeiend besef veroorzaakten dat er iets moest gebeuren, kon een farmaceutisch bedrijf tot 1963 zonder veel ambtelijke controle een geneesmiddel in de handel brengen.

Na de Softenonaffaire werd de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening eindelijk ten uitvoer gebracht. Deze wet was na een lange lijdensweg in 1958 door ons parlement aangenomen als vervanging van de Wet op de artseneijbereidkunst van 1865 maar er was eenvoudigweg niets mee gedaan (12). De vorming van het College voor de Registratie van Verpakte Geneesmiddelen in 1963, de voorloper van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, was een enorme stap voorwaarts. Geneesmiddelen konden nu nog slechts worden geregistreerd en in de handel gebracht na toetsing van de balans werkzaamheid/schadelijkheid aan de hand van door de registratiehouder over te leggen chemische, dierexperimentele en klinische gegevens.

Een tweede maatregel, die na de Softenonaffaire genomen werd, was de oprichting van het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen door de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst en de Geneeskundige- en Farmaceutische Hoofdinspecties. Doel was om in een zo vroeg mogelijk stadium onbekende bijwerkingen op te sporen

met behulp van een vrijwillig meldingssysteem (13). Zoals blijkt uit het proefschrift van Meyboom (14), die ooit bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen werkte, heeft dit bureau gezien de beperkte middelen succesvol geopereerd.

Met de scheiding van registratie van geneesmiddelen en van bijwerkingen werd bestuurlijk een verstandige zet gedaan. Hierbij werd immers de *trias politica* gevolgd vanuit dezelfde bestuurlijke zuiverheid, die de rechterlijke macht scheidt van de uitvoerende macht. Dat dit bij tijd en wijle tot meningsverschillen leidt tussen beide machten, is niet zo erg en vormt in zekere zin de essentie van de *trias politica*. Dergelijke meningsverschillen doen de kans op waarheidsvinding eerder toenemen dan afnemen. Een belangrijke voorwaarde voor waarheidsvinding is immers de dialectische benadering, die via these (aanklager) en antithese (verdediger) tot synthese (rechter) tracht te komen. De afsplitsing van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen uit de Hoofdinspectie voor de Geneesmiddelen bestendigde de scheiding der machten. In feite kwam het College op de stoel van de rechter die over registratie beslist. Het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen fungeerde hierbij als uitvoerder van de geneesmiddelenbewaking en kon aan de hand van signalen van bijwerkingen bepaalde maatregelen bij het College in overweging geven. De signalerende functie van het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen sloot goed aan op het wettelijk kader en de uitvoerende taken van de Inspecties van het Staatstoezicht op de Volksgezondheid. Naast het belang van het signaleren van nieuwe bijwerkingen, is er vanuit het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen in samenwerking met de Erasmus Universiteit steeds naar gestreefd om systemen en methoden te ontwikkelen om bijwerkingen te kwantificeren en problemen snel in kaart te kunnen brengen. Het benodigde geld voor dergelijk toetsend onderzoek bleek nauwelijks te krijgen. Desondanks heeft de Inspectie mede een belangrijke rol gespeeld bij de totstandkoming van het PHARMO Record Linkage Systeem van de Universiteiten van Utrecht en Rotterdam (15).

Waar het mis ging

Evenals er op grond van de onderscheiden taken verschillen in standpunt kunnen zijn tussen de rechterlijke macht en de politie, waren er ook meningsverschillen tussen het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen enerzijds en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen anderzijds. In

plaats van acceptatie van de onvermijdelijke consequenties van de *trias politica*, werden de activiteiten van het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen als lastig ervaren. Mede daarom ontstond binnen het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen een streven om te trachten om het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen van de Inspectie over te nemen. Dat hiermee de scheidslijn tussen rechtsprekende en uitvoerende macht zou verdwijnen, werd niet als bezwaar gezien. Blijkbaar onttrok deze nuance zich aan het oog van de onwetende burgers en de door hen gekozen parlementariërs. In feite vormt dit een terugkerend potentieel probleem binnen de zogenoemde vierde macht, de ambtenarij. Omdat veel zaken betreffende geneesmiddelen onder de farmaceutische bedrijfsgeheimen vallen, geldt dit hier in versterkte mate.

Bij de implementatie van de Europese wetgeving in 1996 is plotseling van hogerhand en zonder veel overleg besloten om het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen over te dragen aan het Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Het bureau werd per acuut opgeheven en de functie werd gedelegeerd aan de Stichting Lareb. Omdat ik uit eigen ervaring kan zeggen dat de medewerkers van de Stichting Lareb met grote inzet en op voortreffelijke wijze hun werk verrichten, is het des te spijtiger om te moeten constateren dat mijn voorspelling is uitgekomen dat de regionalisering het meldingssysteem niet beter maar wel veel duurder zou maken. En voor onafhankelijke geneesmiddelenbewaking heeft de overheid al zo weinig geld over.

Om althans het toetsend onderzoek door de Inspectie voor de Gezondheidszorg mogelijk te maken, werd schriftelijk vastgelegd dat deze jaarlijks een overigens bescheiden bedrag uit de registratiegelden zou krijgen voor onderzoek naar problemen op het gebied van geneesmiddelenbewaking. Wanneer men in aanmerking neemt dat in 1999 ongeveer 7 miljard gulden werd uitgegeven aan extramurale farmaceutische zorg (16), is het duidelijk dat dit budget – te weten 0.007 procent van genoemde jaarlijkse uitgaven – een *quantité négligeable* genoemd kan worden. Helaas werd deze schriftelijke afspraak niet nageleefd en ontwikkelde zich een situatie waarbij niet geschuwd werd om de activiteiten van de Inspectie op het terrein van geneesmiddelenbewaking te bemoeilijken.

Ik geef hiervan enkele voorbeelden met de kanttekening dat ik er moeite-loos meer zou kunnen geven.

Het eerste voorbeeld betreft de associatie tussen orale contraconceptiva van de zogenaamde derde generatie en veneuze tromboembolieën. Toen in 1995 de eerste 3 studies gepubliceerd werden waaruit naar voren kwam dat deze contraconceptiva het risico op tromboembolieën met 50-100% verhoogden, werd door de Inspectie een commentaar gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde waarin geschat werd dat – zelfs al leek het risico laag – bij het omvangrijke gebruik van deze contraceptiva in Nederland 120 extra gevallen van tromboembolieën per jaar te verwachten waren (17). Vanuit oogpunt van kwaliteit van zorg zijn dergelijke cijfers van belang. Dit commentaar wekte de gramschap van het Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen dat een klacht indiende bij de Hoofdinspecteur omdat men meende dat de Inspectie zich niet over dit onderwerp mocht uitlaten. Vanzelfsprekend werd dit protest afgewezen. En op goede gronden. Het betreft hier immers kwaliteit van farmacotherapeutische zorg. Het snoeren van een mond op dit punt zou de teloorgang betekenen van de professionele autonomie van het Staatstoezicht op de Volkstgezondheid. Indien orale contraceptiva van de derde generatie geen voordelen hebben boven die van de tweede generatie – en gegeven een recent rondschriven aan artsen van de Europese CPMP lijkt het daar op – moet dit in maat en getal kunnen worden uitgedrukt.

Het tweede voorbeeld betreft een onderzoek naar de neuropsychiatrische effecten van mefloquine, bekend onder de merknaam Lariam. Uit meldingen leek naar voren te komen dat neuropsychiatrische bijwerkingen zoals onrust, slapeloosheid en depressie tijdens gebruik van mefloquine ongevoon frequent waren. In 1997 betrof dit zelfs ongeveer 13 procent van alle spontaan gemelde vermoedelijke bijwerkingen van deze associatie. Het zal duidelijk zijn dat de overheid het belang van deze bijwerking groot achtte. Daarom werd door de Inspectie voor de Gezondheidszorg een onderzoek gestart. Uit dit onderzoek kwam onomstotelijk naar voren dat vrouwen gevoeliger zijn voor deze neuropsychiatrische bijwerkingen dan mannen. Voorts bleek dat vooral magere vrouwen deze bijwerking ontwikkelden (18). Dit onderzoek werd halverwege plotseling in gevaar gebracht door het Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, dat zonder overleg en op duistere gronden de financiering stopte. Tot op heden verbaast het mij dat het overheidsorgaan dat formeel de geneesmiddelenbewaking coördineert voor de minister, bereid bleek om haar een dusdanig politiek risico te laten lopen. Om van het risico van de vrouwen die mefloquine gebruiken nog maar te zwijgen.

Dit zijn slechts twee voorbeelden uit een lange reeks. Bij de introductie van de proteaseremmers voor de behandeling van HIV-positieve patiënten met of zonder AIDS werd gesteld, dat de bijwerkingen van proteaseremmers al bekend waren uit klinisch onderzoek en beweerde dat nader onderzoek overbodig was. Toch wist toen niemand dat ongeveer de helft van de behandelenden lipodystrofie ontwikkelt, een aandoening waarbij het onderhuidse vetweefsel verdwijnt. Tegen de beide publicaties van patiënten met een hartinfarct op sildenafil (Viagra) en sumatriptan (Imigran) – nota bene allebei in *The Lancet* (19,20) – werd intern geprotesteerd.

Wat beweegt een organisatie hiertoe? Men leze hiertoe het boek 'De Heerser' van Machiavelli. Toch kan het blijkbaar anders want de samenwerking tussen Inspectie en College bij het onderzoek naar de bijwerkingen van Glifanin verliep wel goed.

Conclusie en aanbevelingen

Hiermee kom ik tot de kern van mijn betoog. Nieuwe geneesmiddelen zijn onontbeerlijk voor de voortdurende verbetering van de kwaliteit van de Gezondheidszorg. Nieuwe geneesmiddelen kunnen echter ook een gevaarlijk experiment met zich meebrengen. En dat definitieve experiment betreft het gebruik op grote schaal. De Nederlandse patiënt, die naast de voordelen ook de nadelen van een nieuw geneesmiddel ondervindt, heeft recht op bescherming. De activiteiten, die de overheid thans verricht op het gebied van geneesmiddelenbewaking zijn hiertoe onvoldoende. Op dit moment bemoeilijkt bestuurlijke rolvervaging een effectieve geneesmiddelenbewaking. Maar hoe moet het dan wel? Redelijkerwijze moet ik trachten om niet een probleem in de openbaarheid te brengen zonder potentiële verbeteringen voor te stellen. De verbeteringen die ik voor ogen heb, zijn ten eerste bestuurlijk en ten tweede functioneel van aard.

De bestuurlijke aanbeveling, die ik zou willen doen is om de verantwoordelijkheden van overheidsorganen, die bijwerkingen onderzoeken, te scheiden van de verantwoordelijkheden van de overheidsorganen die bepalen of een geneesmiddel in de handel kan worden gebracht. Zonder deze scheiding bestaat het risico dat fouten bij de registratie worden verhuld door een minder actieve geneesmiddelenbewaking door de registrerende instantie. Men laat de rechter geen boeven vangen en de politie geen recht spreken. De *trias politica* is het effectieve antwoord op machiavellisme.

De toenemende complexiteit van bestuur verklaart de exponentiële groei van Zelfstandige Bestuursorganen, de zogenaamde ZBO's. Het lijkt inderdaad efficiënt om een bepaald onderwerp volledig onder te brengen in één organisatie. Met de ZBO's dreigen wij echter 2 eeuwen bestuurlijke ervaring te vernietigen wanneer wij geen oog hebben voor potentiële 'conflicts of interest'. Na jaren ervaring kan ik zeggen dat het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen adequaat en succesvol is geweest bij de beoordeling van de balans werkzaamheid/schadelijkheid van een geneesmiddel. En natuurlijk moeten alle gegevens met betrekking tot de veiligheid van geneesmiddelen ter beschikking van dit College staan. Maar de coördinatie van de geneesmiddelenbewaking vergt een ander soort organisatie en moet elders liggen. Indien men toch meent dat het registreren van geneesmiddelen en de geneesmiddelenbewaking na registratie in één organisatie moeten worden ondergebracht, zou ik de minister willen adviseren om binnen deze organisatie voldoende 'checks and balances' in te bouwen. En juist nu de registratie van geneesmiddelen in toenemende mate op Europees niveau plaatsvindt, is naast de registratieautoriteit behoefte aan een onafhankelijke toezichthoudende instantie die in Nederland het onderzoek coördineert naar de veilige toepassing van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk. Een wettelijke basis hiervoor is reeds aanwezig in artikel 36, lid 1a van de Gezondheidswet.

De functionele suggestie, die ik zou willen doen is om bij de geneesmiddelenbewaking niet uitsluitend te varen op meldingen. De recente schorsing van het geneesmiddel sertindol op basis van meldingen was wellicht niet noodzakelijk geweest wanneer meer gebruik was gemaakt van farmaco-epidemiologische onderzoeksmethoden. Naast meldingen vormt farmaco-epidemiologisch onderzoek hierbij een belangrijk instrument. Zolang geneesmiddelenbewaking zich beperkt tot meldingen van vermoedelijke bijwerkingen en geen gebruik maakt van farmaco-epidemiologische systemen en methoden, blijft de Nederlandse burger vogelvrij bij de introductie van nieuwe geneesmiddelen.

Dankwoord

Mijnheer de Rector, Dames en Heren. Tot slot zou ik graag enkele woorden van dank uitspreken.

Leden van het College van Bestuur en het Bestuur van de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen der Erasmus Universiteit te Rotterdam, leden van het Betsuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam. Ik dank u voor het in mij gestelde vertrouwen. Dankzij u kan ik de medische lijn in Rotterdam voortzetten, die mijn grootvader startte toen hij ongeveer 100 jaar geleden als assistent-geneeskundige ging werken in het Coolsingelziekenhuis. Dankzij u werk ik thans in de stad, waar ik als kind langs de kades zwierf met de geur van teer en stookolie in mijn neus.

Hooggeleerde Hofman. Beste Bert, jouw strategisch inzicht en perfectionisme hebben de Afdeling Epidemiologie & Biostatistiek tot grote hoogte gebracht. Jouw oog voor detail bij het schrijven van wetenschappelijke artikelen heeft de kwaliteit verbeterd. Het gezamenlijk doorspreken van een tekst heeft thans iets van 'een duel voor twee heren', een activiteit waar ik althans plezier aan beleef.

Hooggeleerde Wilson. Beste Paul, dankzij de gastvrijheid op jouw afdeling kon ik de casuïstische benadering van het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen aanvullen met meer epidemiologisch gericht onderzoek naar bijwerkingen. Daarbij werd ik in belangrijke mate gesteund door de hooggeleerde Valkenburg, thans emeritus. Beste Hans, op jou kon ik altijd een beroep doen, vooral bij het opzetten van epidemiologisch veldwerk.

Hoogleraren en medewerkers van de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen. Het is een bijzondere eer om in uw midden te mogen werken. In de farmaco-epidemiologie komt men met alle medische aspecten in aanraking en soms voel ik mij hierbij als een kind in een snoepwinkel.

Medewerkers van de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Na mijn studie Geneeskunde in Leiden kwam ik bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen waar ik dankzij de kennis van de farmacotherapie van Graham Dukes en Leo Offerhaus en de kennis van bijwerkingen van mijn collega Meyboom veel geleerd heb. Zonder de instemming van de Inspecteurs-Generaal Jitze Verhoeff en thans Herre Kingma en de steun van de Farmaceutische Hoofdinspecteurs Teijgeler, van Gruting, Vree en Hansen waren mijn gecombineerde activiteiten niet mogelijk geweest. Vooral van Piet

Vree leerde ik veel over bestuurlijke aspecten binnen het ministerie van VWS.

Hooggeleerde Kingma. Beste Herre, in jou heb ik een geestverwant die ook buiten de Inspectie actief is en die de toegevoegde waarde van twee complementaire professionele activiteiten ten volle herkent. Je aandacht voor veiligheid in de gezondheidszorg onderschrijf ik in hoge mate.

Dames en Heren studenten. Dat onderzoek doen leuk is, heb ik al geleerd bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Dat lesgeven ook leuk is, weet ik dankzij u.

Geachte familie. Mijn opvoeding begon in de vijftiger jaren van de vorige eeuw door twee sterk verschillende maar beide eigenzinnige karakters. Gelukkig maar. Ik heb derhalve zowel de vruchten kunnen plukken van de onverzettelijkheid en het inzicht in menselijk handelen van mijn vader, als van de veerkracht en sociale vaardigheid van mijn moeder. Lieve Monique, Sanne, en Katinka, jullie loyaliteit is onvolprezen.

Ik dank u allen voor uw aanwezigheid en voor uw aandacht.

Ik heb gezegd.

Referenties:

1. Riemsdijk van MM, Herings RMC, Rawlins MD, Stricker BHCh. Redenen om wel of niet bijwerkingen van geneesmiddelen te melden bij het landelijke meldingssysteem in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139:2306-8.
2. Eland IA, Belton KJ, Van Grootheest AC, Meiners AP, Rawlins MD, Stricker BHCh. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. Br J Clin Pharmacol 1999;48:623-27.
3. Van der Klauw MM, Stricker BHCh, Herings RMC, Cost WS, Valkenburg HA, Wilson JHP. A population based case-cohort study of drug-induced anaphylaxis. Br J Clin Pharmacol 1993;35:400-408.
4. Gezondheidsraad. Postmarketing surveillance. Advies van 10 juli 1991. Den Haag
5. Vandenbroucke JP. Lancet anniversary lecture: Medical Journals and the Shaping of Medical Knowledge. Lancet 1998;352:2001-6.
6. Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. N Engl J Med 1998;338:101-6.

7. Machiavelli N. *The Prince*. Penguin 1986
8. De Secondat, baron de la Brède et de Montesquieu CL. *De l'esprit des lois*. Vertaling door D. Hoola van Nooten als 'De Geest der Wetten' (10 delen). 1783. W. Holtrop, Amsterdam
9. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Jaarverslag 2000.
10. Kappelhof ACM. Overheid en Volksgezondheid. In: Tussen aansporen en opsporen; Geschiedenis van 25 jaar Staatstoezicht op de Volksgezondheid. SDU Uitgeverij s'-Gravenhage, 1990:14-50.
11. Stolley PD, Lasky T. Medicines that backfire. In: *Investigating disease patterns; the science of epidemiology*. Scientific American Library, New York; 1995: 139-163.
12. Kappelhof ACM. De zorginspecties. In: Tussen aansporen en opsporen; Geschiedenis van 25 jaar Staatstoezicht op de Volksgezondheid. SDU Uitgeverij s'-Gravenhage, 1990:85-144.
13. Dekker G. Oproep tot medewerking aan alle artsen. *Med Contact* 1963;18:940.
14. Meyboom RHB. Detecting adverse drug reactions. *Pharmacovigilance in The Netherlands*. Proefschrift Katholieke Universiteit Nijmegen, 13 oktober 1998.
15. Stricker BHCh, Herings RMC, Bakker A, Valkenburg HA, Sturmans F. Farmacomorbiditeitskoppeling: een potentieel instrument voor 'post-marketing surveillance'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:1886-1889.
16. VWS. *Zorgnota 2001*. Den Haag. Sdu Uitgeverij, 2000.
17. Stricker BHCh, Rosendaal FR. De betekenis van farmaco-epidemiologie voor geneesmiddelenbewaking en kwaliteit van zorg: de pil. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:2541-3.
18. Van Riemsdijk MM. Neuropsychiatric effects of antimalarial drugs. Proefschrift Erasmus Universiteit, 31 januari 2001.
19. Ottervanger JP, Paalman HJA, Boxma GL, Stricker BHCh. Transmural myocardial infarction with sumatriptan. *Lancet* 1993;341:861-62.
20. Feenstra J, Van Drie-Pierik RJHM, Lacleé CF, Stricker BHCh. Acute myocardial infarction associated with sildenafil. *Lancet* 1998;352:957-58.

Over determinanten en determinisme

Oratie uitgesproken door dr. C.M. van Duijn bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar in de Genetische Epidemiologie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op 30 november 2001.

Mijnheer de Rector Magnificus, gewaardeerde toehoorders,

“De nieuwe epidemioloog van vandaag is veel beter geschoold dan zijn epidemiologische vader. Hij heeft alle beschikbare handboeken doorgewerkt en zijn kennis van de opzet en analyse wordt alleen maar gelimiteerd door zijn mathematisch inzicht. Hij kan in een geheel eigen taal eindeloze discussies voeren over de keuze van de juiste controles, over mogelijke confounders en over geavanceerde analysetechnieken. Hij klampt zich vast aan de epidemiologische theorieën en verheft die onder omstandigheden tot geloof. Hij realiseert zich vaak onvoldoende, dat zijn significante associaties lang niet altijd relevant zijn als het gaat om de verklaring van het ontstaan van ziekte. Hij staat er onvoldoende bij stil dat een groot deel van de onverklaarde variatie in het analysemodel voor rekening komt van de erfelijke achtergrond van de mens. En dat onderzoek naar de wezenlijke bijdragen van omgevingsfactoren aan het ontstaan van ziekte pas werkelijkheid wordt, als de geneticus ons het gereedschap in handen geeft om vast te stellen wie de genetisch vatbaren zijn.”

In 1989 sprak Professor Hans Valkenburg deze woorden bij zijn afscheid als hoogleraar in de Epidemiologie aan deze universiteit.¹ Vandaag aanvaard ik in het openbaar de leerstoel genetische epidemiologie. Daarmee heb ik de taak op mij genomen de weerbarstige en Bijbelvaste epidemioloog die Valkenburg beschrijft, niet alleen te bewegen erfelijke factoren te bestuderen maar ook de genetisch epidemiologische werkwijze in zijn of haar onderzoek te incorporeren. Ik wil u vanmiddag overtuigen van de mogelijkheden die de genetische epidemiologie te bieden heeft en laten inzien dat de genetische epidemiologie meer dan ooit gereed is voor de implementatie in het epidemiologisch onderzoek.

Ik zal beginnen met een korte schets van de geschiedenis van de genetische epidemiologie. Vervolgens zal ik de genetische epidemiologie voor u afbakenen als vakgebied en ingaan op de methoden van het genetisch epidemiologisch onderzoek. Daarna wil ik de belangrijkste uitdagingen

in de nabije toekomst met u bespreken: het ontrafelen van de genetische oorzaken van complexe aandoeningen. Tot slot wil ik met u vooruitkijken naar de toekomst en de uitdagingen voor de genetische epidemiologie met betrekking tot voorspellen van ziekten met u bespreken.

De genetische epidemiologie in een historisch perspectief

De genetische epidemiologie is ontstaan uit twee vakgebieden, de genetica en epidemiologie. In de vorige eeuw vonden in beide vakgebieden onafhankelijk van elkaar ontwikkelingen plaats die uiteindelijk hebben geleid tot het ontstaan van de genetische epidemiologie.² De eerste ontwikkelingen kwamen tot stand aan het einde van de negentiende eeuw, toen binnen de genetica twee stromingen ontstonden die de basis vormen van de genetische epidemiologie. De eerste stroming bouwde voort op het werk van Mendel en richtte zich op kwalitatieve eigenschappen.³ Dit zijn eigenschappen waarvoor slechts een beperkt aantal classificaties mogelijk is, zoals ziek of niet ziek of zoals de eigenschappen die Mendel bestudeerde: kleur van de bloem en vorm van het blad. Op basis van zijn kruisingsexperimenten in erwtenplanten, beschreef Mendel al in de tweede helft van de negentiende eeuw een aantal principes over de overdracht van eigenschappen van generatie op generatie. Mendel stelde vast dat bepaalde (waarneembare) kenmerken domineren over anderen, maar dat de dragers van deze eigenschappen van generatie op generatie worden doorgegeven als afzonderlijke, onveranderlijke, eenheden. Deze onveranderlijke eenheden kennen wij tegenwoordig als genen. Deze principes werden in de twintigste eeuw herontdekt en met groot succes toegepast in de humane genetica en later in de genetische epidemiologie.

De tweede stroming in de genetica die van groot belang is voor de genetische epidemiologie baseerde zich op het werk van Galton.⁴ Deze stroming was voornamelijk statistisch georiënteerd en richtte zich op de erfelijkheid van continu verdeelde variabelen, zoals lengte, gewicht en bloeddruk. Lange tijd werden de kwalitatieve benadering volgens Mendel en de kwantitatieve benadering volgens Galton als elkaar uitsluitende en zelfs rivaliserende uitgangspunten beschouwd. Het was uiteindelijk de statisticus Fisher die in 1918 een brug sloeg tussen de twee zienswijzen.⁵ Hij toonde aan dat de modellen voor overerving van kwantitatieve eigenschappen te verklaren zijn volgens de principes van Mendel, in die zin dat de combi-

natie van een groot aantal genetische variaties met elk een klein effect of de uitkomst (bijvoorbeeld bloeddruk), leidt tot een continue Gauss verdeling zoals we terug zien in de populatie. Een ziekte als hypertensie (hoge bloeddruk) is te definiëren als een extreme waarde in de verdeling en te verklaren door de aanwezigheid van een (groot) aantal risicovarianten.

Hoewel het onderzoek in de genetica zich voornamelijk richtte op de overdracht van ziektes en kwantitatieve kenmerken in families, ontstond daarnaast al vroeg interesse voor de vraag hoe erfelijke factoren zich gedragen in populaties, dat wil zeggen in groepen mensen die niet nauw aan elkaar verwant zijn. Hardy, Weinberg, Haldane, Wright en de eerder genoemde Fisher onderzochten hoe de samenstelling en groei van een populatie en selectiemechanismen daarin van invloed zijn op de verspreiding van genetische variaties binnen populaties.⁶⁻⁸ Hun werk vormt de basis voor de populatiegenetica en wordt nog dagelijks gebruikt in de moderne genetische epidemiologie.

In de epidemiologie kwam de belangstelling voor erfelijke factoren pas veel later op gang. De epidemiologie had in de eerste helft van de twintigste eeuw zelf een belangrijke omwenteling doorgemaakt, waarbij het aandachtsveld werd verlegd van onderzoek naar de oorzaak en bestrijding van infectieuze aandoeningen naar chronische ziekten als kanker, hart- en vaatziekten en aandoeningen van het bewegingsapparaat. Om het ontstaan van deze aandoeningen te begrijpen, was de epidemioloog begonnen met grootschalig populatieonderzoek. Het aantonen van het verband tussen het roken en longkanker in 1950 markeerde een reeks van grote successen in de tweede helft van de twintigste eeuw.

Het waren Neel, Schull en Lilienfeld die binnen de epidemiologie als eersten de aandacht vestigden op erfelijke factoren als determinanten van ziekten.^{9,10} De integratie van erfelijke factoren in het epidemiologisch onderzoek betekende voor de epidemioloog veelal de overstap van populatie- naar familieonderzoek, tot dan toe primair het domein van de genetica. Gegeven de belangstelling binnen de genetica voor de verspreiding van genen in populaties en die binnen de epidemiologie voor de rol van erfelijke factoren in het ontstaan van ziekten, kon een vakgebied ontstaan op het grensvlak van beide specialismen: de genetische epidemiologie.

De eerste formele definitie voor de genetische epidemiologie wordt toegeschreven aan Morton en Chung.^{2,11} De definitie luidt: 'A science that deals with the etiology, distribution, and control of disease in groups of relatives, and with inherited causes of disease in populations.' Hoewel deze definitie zeker voor verbetering vatbaar is, is zij vanuit een historische perspectief opmerkelijk, omdat ze de wederzijdse beïnvloeding van de twee moeder-specialismen laat zien. Ondanks het feit dat de genetische epidemiologie een jong vakgebied is, heeft zij in haar prille bestaan een aantal belangrijke ontwikkelingen doorgemaakt. Deze wil ik kort met u bespreken.

Lange tijd werd het genetisch epidemiologisch onderzoek gedomineerd door het onderzoek binnen families. Het familieonderzoek nam vooral een grote vlucht toen in 1987 de eerste kaart van variaties in het erfelijk materiaal van de mens verscheen. De idee om de overdracht van ziekten in families te koppelen aan variaties in het erfelijk materiaal werd al in 1955 geopperd door Morton.^{2,12} Mede door de vooruitgang in de computertechnologie kon deze methode verder worden ontwikkeld en met zeer veel succes worden toegepast in het identificeren van erfelijke afwijkingen in patiënten met taaislijmziekte, de ziekte van Huntington, erfelijke tumoren en dementie.

In het afgelopen decennium is langzaam maar zeker binnen de genetische epidemiologie een toenemende belangstelling voor het populatieonderzoek ontstaan. Een belangrijke factor in deze is ongetwijfeld de identificatie van DNA-afwijkingen voor een aantal aandoeningen. Hiermee kreeg de genetisch epidemioloog het gereedschap in handen om in de algemene populatie de rol van deze erfelijke afwijkingen in het ontstaan en verloop van ziekte te bestuderen.

Een tweede oorzaak voor de verschuiving van familie naar populatieonderzoek moet gezocht worden in de verandering van aandachtsveld binnen de genetische epidemiologie. In het verleden richtte de genetische epidemiologie zich vaak op mono-genetische aandoeningen, aandoeningen waarbij slechts één erfelijke factor een rol speelt. Langzaam maar zeker zijn de genen voor dergelijke aandoeningen geïdentificeerd en zochten de genetici en de genetische epidemiologie naar een nieuwe uitdaging. Deze werd gevonden in de complexe ziekten waarin zowel erfelijke als omgevingsfactoren een rol spelen. Deze nieuwe uitdaging bracht de genetische epidemiologie niet alleen naar de primaire onderzoeksinteresse van de moderne epidemiologie, maar wakkerde ook de interesse voor het populatieonderzoek aan.

Onderzoek naar erfelijke factoren in populaties vraagt om een meer intensieve karakterisering van het erfelijk materiaal dan familieonderzoek. De derde reden voor de groeiende interesse in populatieonderzoek binnen de genetische epidemiologie heeft dan ook te maken met ontwikkelingen buiten het vakgebied. Door de afronding van het Humane Genoom Project, waarin het erfelijk materiaal van de mens vrijwel volledig in kaart is gebracht, is een grote schat aan informatie voor genetisch epidemiologisch onderzoek beschikbaar gekomen. Daarnaast maken de ontwikkelingen in de biotechnologie het inmiddels mogelijk om van grote aantallen mensen de genetische aanleg te karakteriseren. Mede dankzij de ontwikkelingen in de moleculaire biologie en biotechnologie maken dat de tijd rijp is voor grootschalige implementatie van de genetische epidemiologie in het epidemiologisch onderzoek.

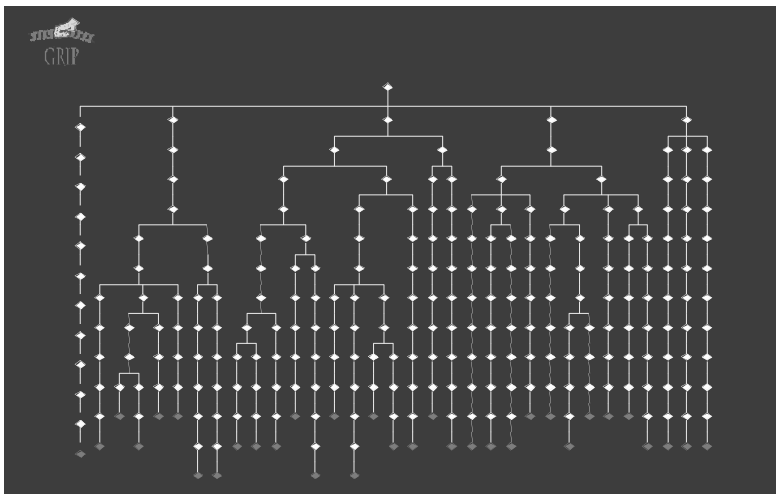
De essentie van de genetische epidemiologie

Het gegeven dat de genetische epidemiologie is ontstaan uit de genetica en de epidemiologie, roept de vraag op of de genetische epidemiologie meer is dan een lijn van onderzoek binnen één van beide moederspecialismen. In het tweede deel van mij rede wil ik het vakgebied voor u afbakenen en de vraagstelling en methode van onderzoek bespreken. De genetische epidemiologie bestudeert de invloed van erfelijke en omgevingsfactoren op het ontstaan en verloop van ziekte. Het onderzoek is daarbij onder te verdelen in twee hoofdvraagstellingen: ten eerste welke genen spelen een rol bij het ontstaan en beloop van ziekten en ten tweede hoe groot is die rol? De vraagstellingen zijn vergelijkbaar met respectievelijk die van de genetica en de epidemiologie. Wat is dan nu de essentie van de genetische epidemiologie?

Bestudeert de genetisch epidemioloog de relatie tussen gen en ziekte op dezelfde manier als de algemene epidemioloog de relatie tussen roken en ziekte? Het antwoord op deze vraag is nee. Erfelijke factoren hebben namelijk een zeer specifieke eigenschap: in de populatie worden zij verspreid binnen families, van generatie op generatie. De erfelijke aanleg en ziekte zijn daarom geclusterd in families. De onderlinge verwantschap tussen patiënten heeft belangrijke implicaties voor de opzet en statistische analyse van een onderzoek. Ik wil dit verduidelijken aan de hand van een voorbeeld uit ons onderzoeksprogramma 'Genetic Research in Isolated Populations', afgekort als GRIP.

GRIP is een onderzoek dat wordt uitgevoerd in een gemeente met ongeveer 20.000 inwoners in Zuidwest Brabant. Deze populatie hebben we gekozen omdat zij recent, rond 1700 is ontstaan uit een zeer beperkt aantal voorouders. Van de meeste mensen is informatie over hun afstamming en onderlinge verwantschap bekend. In deze populatie hebben we via de huisartsen en internisten in de regio meer dan 150 patiënten met ouderdomsdiabetes opgespoord. Voor de epidemioloog gaat het hier om 150 individuen die om zeer verschillende redenen de ziekte ontwikkeld kunnen hebben. Hij of zij zal veronderstellen dat leefgewoonten van de ene patiënt -zoals roken – onafhankelijk zijn van die van een andere patiënt. De genetisch epidemioloog, daarentegen, zal zich afvragen of de ziekte in deze personen mogelijk is veroorzaakt door één en dezelfde erfelijke afwijking. Zo ja, dan zijn de patiënten mogelijk onderling verwant.

Kijken we naar de afstamming van patiënten met ouderdomsdiabetes in het GRIP-onderzoek, dan zien we dat dit inderdaad het geval is. De genetische epidemioloog beziet de patiënten dan niet als 150 individuen, maar als een familie bestaande uit nauwe of verre verwanten (zie figuur 1). Ook



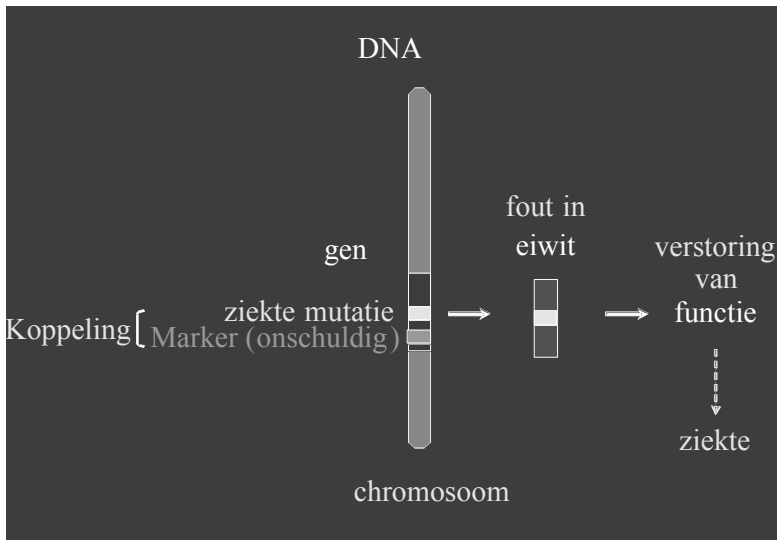
Figuur 1: Genealogie patiënten ouderdomsdiabetes

in de algemene populatie veronderstelt de genetisch epidemioloog dat patiënten die een ziekte hebben ontwikkeld door dezelfde erfelijke afwijking, in het verleden zijn terug te voeren op dezelfde voorouder.

Een volgende vraag is hoe te onderzoeken of een variatie in het erfelijke materiaal samenhangt met het ziekte proces. De klassieke epidemioloog zal de frequentie van deze variatie in de 150 patiënten vergelijken met die in 150 gezonde vergelijkbare mensen. Als de variant iets te maken heeft met deze ziekte, moet deze vaker voorkomen bij de patiënten dan bij gezonde personen. Als patiënten echter nauw verwant zijn, bijvoorbeeld moeder en dochter, wordt de situatie geheel anders. Een dochter heeft – volgens de principes van Mendel – immers de helft van haar erfelijk materiaal gemeen met haar moeder en haar vader. Haar genotype wordt bepaald door de dat van haar ouders. Het is daarom niet zinvol familieleden te vergelijken met gezonde personen, die niet nauw verwant zijn en daarom voor iedere variatie in het DNA minder delen. Om de relatie tussen een erfelijke variant en een ziekte als diabetes na te gaan, dienen we zieke familieleden te vergelijken met gezonde mensen uit dezelfde familie. Als de variant met de ziekte van doen heeft, zal de ziekte en de genetische variant vaker dan verwacht gezamenlijk voorkomen bij zieke dan bij gezonde familieleden.

Bestudeert de genetisch epidemioloog de relatie tussen genen en ziekte op dezelfde manier als de geneticus? Ook hier is het antwoord nee. Behalve de eerder genoemde aandacht voor de omgevingsfactoren, onderscheidt de genetische epidemiologie zich van de algemene genetica in haar stochastische benadering van de relatie tussen gen en ziekte. Om dit punt te verduidelijken is het nodig dat we eerst even stilstaan bij de belangrijkste biologische karakteristieken van erfelijke factoren. Het menselijk DNA bestaat uit miljarden bouwstenen, tezamen aangeduid als het genoom. Verspreid over dit DNA liggen naar schatting 30.000 ketens van bouwstenen die we genen noemen (zie figuur 2). Deze genen coderen voor een eiwit. Deze eiwitten spelen op hun beurt een rol in allerlei processen in ons lichaam. Wanneer één van de bouwstenen van een gen veranderd is, kan dat betekenen dat een eiwit wordt gemaakt dat niet datgene doet in het lichaam wat het zou moeten doen. Afhankelijk van de functie van het eiwit, leidt dit mogelijk tot ziekte. In geval van een complexe ziekte zal er in dat proces vermoedelijk sprake zijn van interactie met allerlei andere eiwitten. Belangrijk is dat u zich realiseert dat niet de mutatie in het gen, maar het functioneren van het eiwit bepalend is voor het ontstaan van ziekte.

Hoewel volgens de principes van Mendel genen onafhankelijk van elkaar worden doorgegeven van generatie op generatie, is dit niet altijd het geval.



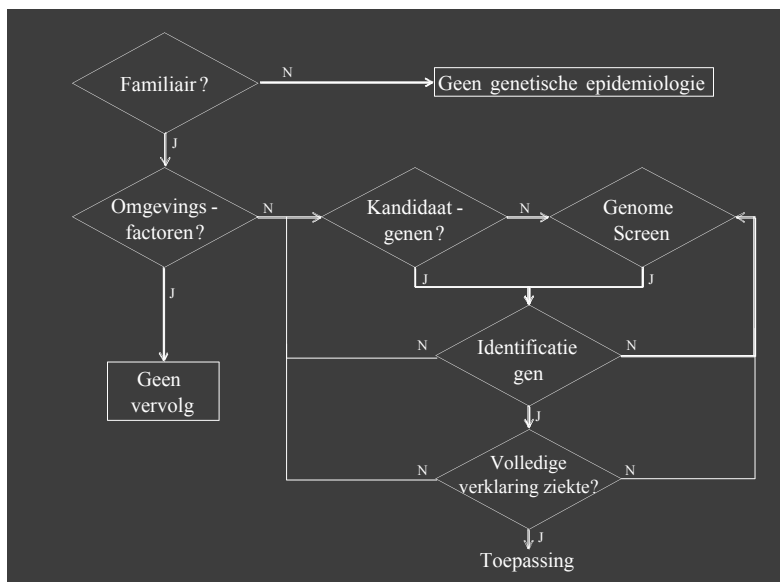
Figuur 2: Relatie mutatie, merker, eiwit, en ziekte

Omdat ons erfelijk materiaal wordt opgeslagen en doorgegeven als kettingen van DNA, chromosomen genoemd, worden variaties die dicht bij elkaar liggen op een chromosoom vaak gezamenlijk doorgegeven. Als een onschuldige variatie die niet gerelateerd is aan de ziekte maar toevallig dicht bij een ziektegerelateerde mutatie is gelegen, kunnen we de onschuldige variatie als ‘maat’ – of merker – voor de ziekte gerelateerde mutatie gebruiken. Dit principe heet koppeling. In de genetische epidemiologie maken we veelvuldig gebruik van deze eigenschap. Een gemiddeld gen omvat 30.000 bouwstenen. Vertrouwend op koppeling is het niet nodig dat we elk van deze bouwstenen afzonderlijk bestuderen maar kunnen we volstaan met een aantal variaties in het gen te relateren aan een ziekte. In figuur 2 is de onschuldige merker even zo goed gerelateerd aan de ziekte als de oorzakelijke mutatie. Zelfs variaties in het DNA buiten genen kunnen we op die manier toch relateren aan ziekten. Hoe goed de merker de relatie tussen de oorzakelijke mutatie en de ziekte weergeeft, wordt enerzijds bepaald door moleculaire eigenschappen, – hoe groot is de chromosomale afstand tussen de merker en de mutatie, maar anderzijds door statistische eigenschappen – de merker en mutatie zullen doorgaans verschillen in frequentie en daarmee een ander risico op ziekte laten zien. De koppeling tussen twee variaties wordt beschreven met een kansvariabele en is niet uitsluitend gebaseerd op moleculaire eigenschappen. Hierin ver-

schilt de genetisch epidemiologische benadering van die van de moleculaire genetica.

Methoden van onderzoek

Nu we het onderzoeksgebied hebben afgebakend is de volgende vraag hoe genetisch epidemiologisch onderzoek in elkaar steekt. In het derde deel van mijn rede wil ik de verschillende stappen van het onderzoek doorlopen, en daarbij de vraagstelling en methoden aangeven (zie figuur 3). De eerste logische vraag is: Zijn er aanwijzingen dat de ziekte vaker voorkomt in sommige families dan in anderen? Wanneer dit niet het geval is, dan is onderzoek naar erfelijke factoren weinig aantrekkelijk. Zo we clustering in families vinden, is de volgende vraag of deze te verklaren is door gemeenschappelijke omgevingsfactoren waaraan de familieleden zijn blootgesteld. Denkt u bijvoorbeeld aan het feit dat families doorgaans samen eten en vaak andere leefgewoonten delen. Zijn omgevingsfactoren inderdaad een verklaring, dan is genetisch onderzoek wederom geen aantrekkelijke optie. Is hier geen indicatie voor, dan wordt het interessant op zoek te gaan naar de erfelijke oorzaak.



Figuur 3: Onderzoekscyclus genetische epidemiologie

Maar waar moeten we beginnen te zoeken in het DNA? Het meest efficiënt is te beginnen waar anderen gebleven zijn. Zijn er kandidaat-genen, dat wil zeggen genen die eerder door anderen in relatie zijn gebracht met de ziekte? Zo ja, dan ligt het voor de hand deze eerst te onderzoeken (zie figuur 3). Is informatie voor handen over eiwitten die in het ziekteproces een rol spelen dan ligt het voor de hand na te gaan welke genen hiervoor coderen. Als er duidelijke kandidaat-genen zijn, dan verdient het de voorkeur eerst te onderzoeken of mutaties in deze genen gerelateerd zijn aan de ziekte. In een gen, bevinden zich vaak verschillende variaties. Hoe nu na te gaan welk van deze variaties iets te maken heeft met de ziekte? In de klassieke genetica doen we dat door de mutaties aan de functie van het eiwit te relateren. De genetisch epidemioloog verklaart een variant echter schuldig op basis van statistische gronden, op basis van associatie met de ziekte. Een voorbeeld van een gen die op een combinatie van moleculaire, biochemische en statistische gronden schuldig is bevonden aan het ontstaan van de ziekte van Alzheimer, is het apolipoproteïne E gen.¹³

Als mutaties in genen inderdaad samenhangen met ziekte, is de volgende vraag of de gevonden genetische variatie het clusteren in families volledig verklaart. Zo ja, is de taak van de genetische epidemiologie volbracht. Worden de verschillen in clustering nog niet volledig verklaard, dan kunnen we nieuwe kandidaat genen onderzoeken, totdat er geen kandidaat-genen meer bekend zijn. De volgende stap is dat we op zoek gaan naar nieuwe genen, waarvan de eiwitten niet eerder in verband zijn gebracht met de ziekte. Dit doen we in een zogenoemde 'genomische zoektocht'. Hierbij wordt het volledige genoom afgezocht naar regio's in het DNA, die vaker gedeeld worden door patiënten. In een dergelijke regio, bevinden zich de oorzakelijke ziektegenen. Echter, ook een groot aantal varianten in genen in de buurt van deze ziektegenen, zullen vaker terug te vinden zijn bij de patiënten. Niet omdat zij gerelateerd zijn aan de ziekte, maar omdat zij fysiek zijn gekoppeld aan het ziektegen. Dit gaat soms om tientallen, soms om duizenden genen. Evenals bij het kandidaat-gen onderzoek, is dan verder onderzoek nodig om het ziektegen en de verandering daarin te identificeren. Ook na de identificatie van het gen, is de volgende vraag in hoeverre het gen de ziekte verklaart. Op basis van het antwoord kunnen we de volgende cyclus in gaan.

De genoom brede benadering is het meest uitdagend voor de genetisch epidemioloog en heeft als doel nieuwe eiwitten te leren kennen die een rol

spelen in een aandoening. Voor veel onderzoekers is dit momenteel een belangrijker doel dan het vaststellen van de relatie tussen een genetische variant en de ziekte. Dat het hier om twee verschillende uitkomsten gaat wil ik illustreren aan de hand van een voorbeeld over de ziekte van Alzheimer. Voor deze ziekte zijn drie genen bekend die betrokken zijn in de familiale, vroege vorm van de ziekte van Alzheimer, het amyloid precursor protein gen en de twee preseniline genen. Mutaties in deze genen verklaren minder dan een half procent van de ziekte in de algemene bevolking. De conclusie dat variaties in deze genen slechts een klein percentage van de ziekte verklaren is juist. De conclusie dat de rol van eiwitten waarvoor de genen coderen marginaal is voor het ontstaan van ziekte is onjuist. Recent onderzoek heeft laten zien dat het metabolisme van deze eiwitten bij vrijwel alle patiënten is verstoord. De kennis van deze eiwitten, zoals de preseniline genen, vormt een belangrijk nieuw startpunt voor onderzoek naar het ontstaan van de ziekte van Alzheimer door andere specialismen. Deze eiwitten zijn belangrijke aangrijpingspunten voor de ontwikkeling van een effectieve therapie voor de ziekte. Voor veel complexe genetische aandoeningen geldt dat weinig bekend is over de sleutel eiwitten die een rol spelen in het ontstaan. Het identificeren van deze eiwitten is een belangrijk eindpunt voor de genetische epidemiologie.

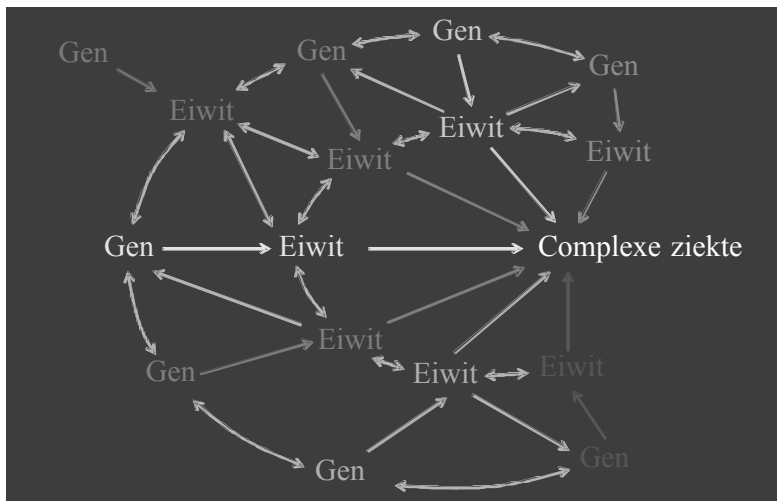
De vraag die rest is hoe te besluiten of we onderzoek in families of in de algemene populatie zullen uitvoeren. Het voert te ver hier diep op in te gaan, maar over het algemeen geldt dat als patiënten dicht verwant zijn en het risico op ziekte gelijk blijft over meerdere generaties, de ziekte vermoedelijk toe te schrijven is aan een mutatie met een sterk effect op het risico op ziekte. Familie onderzoek is in dat geval de sterkste methode voor het opsporen van het gen. Het voordeel is dat een beperkt aantal patiënten en merkers nodig zal zijn om het ziektegen op te sporen in een genomische zoektocht. In ons onderzoek naar de ijzerstapelingsziekte hemochromatosis in GRIP waren niet meer dan een tiental patiënten en 420 merkers nodig.¹⁴ Zijn patiënten zeer ver verwant, dan betreft het vermoedelijk een gen met een klein effect op het risico op ziekte en is een zoektocht in de algemene populatie het meest kansrijk. Dergelijk populatie onderzoek leent zich ook goed om mutaties die zeer frequent op te sporen. We kozen deze benadering in ons onderzoek naar de rol van het apolipoproteïne E gen in het ontstaan van de ziekte van Alzheimer op vroege leeftijd.¹³ Dit onderzoek betrof echter een kandidaatgen, waarvoor we de aanwezigheid van 2 varianten bepaalden. Voor een genomische zoektocht in de populatie is

het echter nodig honderdduizenden merkers bij duizenden patiënten te bepalen. Gezien de ontwikkelingen in de biotechnologie zal dit in de nabije toekomst technisch mogelijk zijn. Vooral nog richt het onderzoek in de algemene populatie zich voornamelijk op het kandidaat-gen onderzoek.

In dit en het vorige deel van de lezing heb ik u duidelijk willen maken wat het wezen is van de genetische epidemiologie en heb ik het vakgebied voor u willen afbakenen van de moederspecialismen. Het moge duidelijk zijn dat het genetisch epidemiologisch onderzoek nauw verweven is met de moleculaire genetica, epidemiologie, statistiek, en geneeskunde. Het moderne genetisch epidemiologisch onderzoek vraagt niet alleen om de technologie van de moleculaire genetica, maar ook om de omvangrijke, goedgedocumenteerde epidemiologische onderzoekspopulaties en nieuwe statistische methoden om honderdduizenden merkers te analyseren.

Uitdagingen voor de genetische epidemiologie

In het vierde deel van mijn rede wil ik ingaan op de uitdagingen aan de genetische epidemiologie. Op korte termijn is de belangrijkste uitdaging in de genetische epidemiologie zonder twijfel het opsporen van genen die een rol spelen in het ontstaan van complexe genetische aandoeningen. Dit zijn ziekten waarin verschillende genen en omgevingsfactoren met elkaar het risico op ziekte bepalen (zie figuur 4). De vorderingen op dit gebied



Figuur 4: Rol van genen in complexe ziekten

zijn tot op heden zeer beperkt. Het belangrijkste probleem is dat de bevindingen vaak niet reproduceerbaar zijn. Resultaten van het ene onderzoek, worden niet gevonden in het andere.

Waarom treedt dit probleem op bij complexe ziekten? In de eerste plaats door de heterogeniteit van deze aandoeningen. Figuur 4 laat zien dat complexe ziekten per definitie ziekten zijn waarbij meerdere genen en omgevingsfactoren een rol spelen. De bijdragen van de verschillende genetische en omgevingsfactoren kan bovendien verschillen per populatie. Bijvoorbeeld, in een populatie waar de zoutconsumptie laag is, zullen genen die de zoutgevoeligheid bepalen niet relevant zijn voor het ontstaan van hoge bloeddruk. In een populatie met een hoge consumptie van zout, zullen deze genen juist wel relevant zijn. Daardoor is het goed mogelijk dat verschillende studies verschillende genen aanwijzen als oorzaak voor een ziekte en dat beide onderzoeken het bij het rechte eind hebben.

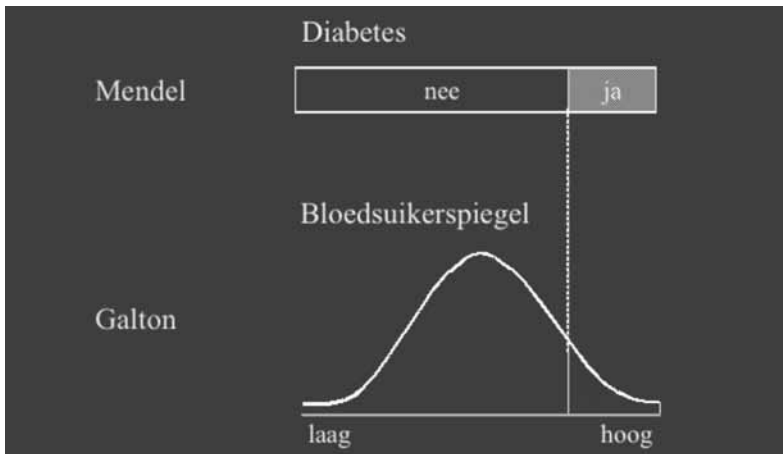
De tweede verklaring heeft te maken met het principe van koppeling. De kans dat een merker die we gebruiken voor onderzoek zelf oorzakelijk gerelateerd is aan een ziekte is vrijwel nul, zowel in een genomische zoektocht als in een kandidaat-gen studie. We gebruiken merkers waarvan we hopen dat zij gekoppeld zijn aan een variatie die *wel* iets heeft te maken met het ziekteproces. We hebben *a priori* echter geen idee welke merker dat zal zijn of welke variant van de merker een hoger risico op ziekte geeft. Daarom maken we in de genetische epidemiologie een groot aantal vergelijkingen tussen patiënten en gezonde mensen, zonder enige hypothese. In tegenstelling tot de klassieke en klinische epidemiologie, waarin de hypothese van het onderzoek doorgaans zeer gericht is, bijvoorbeeld roken geeft een hogere kans op ziekte of een nieuw geneesmiddel werkt beter dan een eerder middel, hebben we in de genetische epidemiologie te maken met fout positieve bevindingen door het veelvuldig testen. Des te meer merkers we onderzoeken, des te hoger de kans dat een of meerdere merkers toevallig vaker zal voorkomen bij patiënten. Ten slotte is een verklaring voor het niet repliceren van een bevinding dat de herhalingsstudie te klein is en daarom het verband niet kan laat zien. In dat geval is het herhalingsonderzoek vals-negatief.

Het dilemma van het onbevestigde resultaat heeft grote twijfel gezaaid over de haalbaarheid van genetisch epidemiologisch onderzoek naar complexe ziekten. Een eenvoudige oplossing is voor publicatie het onderzoek

te herhalen in een vergelijkbare populatie van voldoende omvang. In geval van een fout positieve bevinding is het immers onwaarschijnlijk dat een fout zich herhaalt in een zelfde regio van het genoom. Een andere voor de hand liggende oplossing is de op een fout positieve bevinding te verkleinen door de statistische test te corrigeren voor het aantal uitgevoerde vergelijkingen. De kans op een fout positieve bevinding neemt af als we een strengere norm stellen voor significantie. In de praktijk blijkt echter weerbarstig: beide oplossingen vragen om een groot aantal patiënten, in het initiële dan wel in het herhalingsonderzoek. Deze zijn niet altijd voorhanden. De uitdaging aan de genetische epidemiologie is alternatieve oplossingen te vinden, in de opzet of in de statistische analyse van het onderzoek. Ik wil vanmiddag drie strategieën met u bespreken, die ingebed kunnen worden in het onderzoek naar complexe aandoeningen en zo de overtuigingskracht van de bevindingen te verhogen. Ik zal de strategieën illustreren met een aantal voorbeelden uit de praktijk.

De eerste strategie is voorafgaand aan het onderzoek na te gaan of een variant van het gen gerelateerd is aan een verandering in de expressie van het gen, het niveau van het eiwit of de functie ervan. Hierdoor zal de statistische test veel meer gericht zijn en wordt het probleem van fout positieve bevindingen door veelvuldige vergelijkingen zonder *a priori* hypothese opgelost. Een voorbeeld: in ons onderzoek naar diabetes waren wij geïnteresseerd in de rol van het Insulin Growth Factor 1 gen, afgekort als IGF-1.^{15,16} Patiënten met diabetes hebben doorgaans lagere niveaus van het IGF-1 eiwit in hun bloed en dit lage niveau speelt een rol in het ziekteproces. Om gericht te kunnen onderzoeken of het gen dat codeert voor IGF-1 een rol speelt in het ontstaan van diabetes, hebben we in samenwerking met de afdeling inwendige geneeskunde eerst in gezonde mensen aangetoond dat een bepaalde genetische variatie samenhangt met een lage concentratie van het IGF-1 in het bloed. Vervolgens konden we gericht nagaan of deze specifieke variatie ook minder vaker te vinden is bij patiënten met diabetes dan bij gezonde mensen. Ook konden we deze variant gericht relateren aan diabetes-gerelateerde uitkomsten, bijvoorbeeld laag geboortegewicht.¹⁶ Een beperking is dat deze methode zich vooralsnog leent voor kandidaat-genonderzoek en dat het mogelijk moet zijn het niveau dan wel het functioneren van het eiwit vast te stellen in relatie tot de genetische variant.

De tweede strategie richt zich op het probleem een replicatie onderzoek van voldoende omvang te verrichten in dezelfde populatie als het initiële onderzoek. De oplossing die wij hebben gezocht is gebaseerd op de idee dat complexe ziekten een extreme waarde zijn van een continue verdeling. Teruggrijpend op het werk van Fisher, betekent dit dat we ook een herhalingsonderzoek kunnen uitvoeren op basis van continue uitkomsten die sterk samenhangen met de ziekte. Zo verwachten we dat een mutatie die is geassocieerd met het ontstaan van diabetes, ook samenhangt met het glucose gehalte in het bloed van mensen die de ziekte nog niet hebben ontwikkeld (zie figuur 5). De diagnose diabetes wordt immers gesteld op basis van een hoog bloedsuikergehalte. Deze benadering is toepasbaar in kandidaat-gen onderzoek en genomische zoektochten. In ons onderzoek naar diabetes in het GRIP programma, werden in een genomische zoektocht in totaal een negental regio's opgespoord die vaker voorkwamen bij patiënten. Deze negen regio's zijn vervolgens in gezonde familieleden van de patiënten bepaald en gerelateerd aan hun bloedsuikerwaarden. Voor twee van de negen regio's kon een relatie worden geverifieerd. Het zal duidelijk zijn dat we deze benadering alleen kunnen toepassen als we vroege stadia of sterke risicofactoren voor een ziekte kennen en deze ook kunnen bepalen bij de mens. Wanneer dat niet het geval is, rest voor ons de derde methode: de meta-analyse.



Figuur 5: Relatie tussen diabetes en de onderliggende kwantitatieve uitkomst, de bloedsuikerspiegel

De meta-analyse is universeel toepasbaar en heeft betrekking op de statistische her-analyse van onderzoeksresultaten. Laat ik dit illustreren aan de hand van ons onderzoek naar de ziekte van Alzheimer. In eerder onderzoek werd gesuggereerd dat het missen van een bouwsteen in het gen coderend voor alpha2-macroglobuline, afgekort als A2M, de kans op de ziekte van Alzheimer verhoogd. Wij en anderen vonden geen significante aanwijzingen voor deze relatie. Maar misschien waren onze onderzoeken te klein om het verband aan te tonen? Om dit probleem op te lossen, hebben we alle gegevens die over de relatie tussen dit gen en de ziekte van Alzheimer zijn verricht gezamenlijk geanalyseerd. Deze analyse laat met een grote betrouwbaarheid zien dat A2M vermoedelijk geen rol speelt in de ziekte van Alzheimer. Ook gegevens van genomische zoektochten kunnen op deze manier worden bijeengevoegd en geanalyseerd, zoals recent is gebeurd voor de verschillende onderzoeken naar multipale sclerose en langs deze weg is zelfs betrouwbaar genetisch onderzoek naar zeer zeldzame aandoeningen als de ziekte van Jakob-Creutzfeldt mogelijk.¹⁷

Van oorzaken naar toepassingen

Dames en heren, met deze drie benaderingen heb ik u willen laten zien dat de genetische epidemiologie in staat is haar eigen bevindingen te staven en daarmee de geloofwaardigheid en betrouwbaarheid van onderzoek naar complexe ziekten te verhogen. Op dit moment is het aantal genetische variaties waarover consensus bestaat dat zij betrokken zijn in complexe genetische aandoeningen zeer beperkt. Het onderzoek van de genetische epidemiologie in de nabije toekomst zal vooral gericht zijn op de vraag hoe nieuwe genetische variaties op te sporen. Echter, ook voor die variaties waarvan de rol in het ontstaan van een ziekte onomstotelijk is vastgesteld in meerdere onderzoeken, bestaan er nieuwe uitdagingen voor de genetisch epidemioloog.

De belangrijkste uitdaging voor de genetische epidemiologie zal zijn de relatie tussen het gen en het risico op ziekte in kaart te brengen. Een eerste doelstelling is de risico's te bepalen, met name in relatie tot gen-gen en gen-omgevingsinteractie. Deze relaties zullen uiteindelijk een antwoord dienen te geven op de vraag of de onverklaarde variantie, waar professor Valkenburg aan refereerde, daadwerkelijk wordt verklaard door het erfelijk materiaal. Om de risico's in kaart te brengen zijn grootschalige vervolgonderzoeken nodig, waarin de expositie van deelnemers aan om-

gevingsfactoren nauwkeurig is vastgesteld voor de ziekte zich openbaarde. Het ligt voor de hand het onderzoek naar geninteracties te implementeren in lopende grootschalige epidemiologische bevolkingsonderzoeken. Een ander belangrijk veld van onderzoek naar geninteracties, betreft de respons van patiënten op geneesmiddelen. Dit onderzoeksveld vraagt enerzijds om kennis over genen die een rol spelen in het ziekteproces en anderzijds om kennis van de genen die betrokken zijn bij de opname en verwerking van geneesmiddelen door het lichaam. Hoewel het vanuit een technisch oogpunt geen probleem zal zijn de genetische achtergrond van grote aantallen klinisch goed-gekaracteriseerde patiënten vast te stellen, zal het vanwege het onderscheidingsvermogen van het onderzoek belangrijk zijn de opzet te optimaliseren. Hierin is een belangrijke taak weggelegd voor de genetische epidemiologie.

Een andere niet minder belangrijke uitdaging aan de genetische epidemiologie zal zijn de rol van erfelijke variaties in de verschillende stadia van het ziekteproces te ontrafelen. Is er een effect op vroege voorstadia van de ziekte? Of speelt de erfelijke variatie pas een rol in een late fase? Ook dit onderzoek is alleen uitvoerbaar binnen omvangrijk epidemiologische dan wel klinische onderzoeken waarin personen langdurig zijn vervolgd. Om deze onderzoeksvragen te beantwoorden, zal het genetisch epidemiologisch onderzoek in onze onderzoeksgroep en die van anderen in toenemende mate verschuiven naar het onderzoek van de algemene en klinische epidemiologie. De genetische epidemiologie zal in de toekomst een belangrijke brug dienen te slaan naar de geneeskunde en de gezondheidszorg. Voor de geneeskunde zal dit voornamelijk te maken hebben met vragen over etiologie, diagnose, prognose en therapie. Voor de gezondheidszorg zullen de vragen primair betrekking hebben op de preventie van ziekten in dragers van erfelijke afwijkingen. Een belangrijk vraag voor de gezondheidszorg is of interventie in de bevolking zich zal dienen te richten op personen met een verhoogd genetisch risico of dat de gehele populatie dient te worden onderworpen aan preventieve maatregelen.

Vooral de voorspelling van ziekte voor dragers van erfelijke afwijkingen is een punt waaraan veel aandacht wordt besteed in de maatschappij. Gesproken wordt over een genenpaspoort op basis van uw erfelijk materiaal waarin is vastgelegd welke aandoening u zult ontwikkelen. Aan het genenpaspoort ligt een deterministisch model ten grondslag. Het is echter zeer de vraag of deze veronderstelling juist is. Hoewel in de genetische code

de volgorde van de bouwstenen van een eiwit is vastgelegd, is hierin niet vastgelegd wat er vervolgens met het eiwit zal gebeuren in ons lichaam. Voor complexe genetische ziekten geldt dat een groot aantal eiwitten bij het ziekteproces zijn betrokken en deze vaak onderling complexe interacties laten zien. Dit leidt tot variaties in de expressie van de ziekte, voor wat betreft de klinische verschijnselen en leeftijd waarop de ziekte begint zelfs tussen genetisch identieke tweelingen. Het is de vraag in hoeverre deze processen genetisch zijn bepaald dan wel stochastisch van aard zijn. Het is ook denkbaar dat omgevingsfactoren een niet te verwaarlozen rol spelen. Een baby met een genetisch paspoort dat voorspelt dat hij of zij in de bovenste verdeling van de lengte distributie zal terecht komen, zal dit niet kunnen waar maken als hij of zij geboren is een gebied met langdurige hongersnood. De relatie tussen een genetische variant en een complexe aandoening is probabilistisch van aard en is veel grilliger dan de idee van een genenpaspoort doet vermoeden.

Ik heb u in deze rede willen laten inzien dat de genetische epidemiologie een vakgebied is dat vol op in ontwikkeling is. Ik heb u willen overtuigen van het feit dat de genetische epidemiologie een eigen benadering van onderzoek heeft en dat zij in nauwe samenwerking met andere specialismen een belangrijke bijdrage zal leveren aan de ontrafeling van de genetische gevoeligheid voor belangrijke ziekten in de populatie. Ik heb u willen laten zien dat de groep genetische epidemiologie binnen de Erasmus Universiteit een actieve bijdrage wil leveren aan dit proces, zowel op het gebied van het empirisch onderzoek als op het gebied van de ontwikkeling van methoden.

Tot slot

Aan het einde van dit betoog, past een woord van dank aan het College van Bestuur en het Trustfonds van de Erasmus Universiteit voor het instellen van de bijzondere leerstoel Genetische Epidemiologie. Het is mij een groot genoegen de komende jaren verder te werken aan de ontwikkeling van het vakgebied in het Erasmus MC. Niet alleen zal ik mij richten op onderzoek, maar ook onderwijs zal een belangrijke plaats in nemen, vooral in de context van de internationale Master en Doctor of Science opleidingen Genetische Epidemiologie binnen het Netherlands Institute of Health Sciences (NIHES).

Dank ben ik ook verschuldigd aan vele personen die in de loop der jaren hebben bijgedragen aan mijn wetenschappelijke loopbaan. Ik denk daarbij in het bijzonder aan mijn collega's van het Instituut Epidemiologie & Biostatistiek. Een aantal wil ik er in het bijzonder noemen. Hooggeleerde Hofman. Beste Bert, het leidt geen twijfel dat zonder jouw steun de genetische epidemiologie zich binnen de Erasmus Universiteit niet had kunnen ontwikkelen tot de omvang die zij nu heeft bereikt. De vrijheid die je mij geboden hebt de onderzoeksgroep Genetische Epidemiologie te ontwikkelen waardeer ik enorm. Het is een voorrecht verbonden te zijn aan een creatieve en stimulerende afdeling, waar de mogelijkheden onbegrensd zijn en de sfeer zich het best laat kenmerken met 'Never a dull moment'.

Hooggeleerde Valkenburg. Beste Hans, het is veelzeggend dat rond de tijd dat ik werd geboren jij al met James Neel van gedachten wisselde over de genetische gevoeligheid voor chronische ziekten. De *Kritische Massa* die ontstond tijdens jouw hoogleraarschap in Rotterdam is bepalend geweest voor mijn ontwikkeling in de epidemiologie, zelfs na de onvermijdelijke splijting van de kern.

Hooggeleerde Van Broeckhoven. Beste Christine, niet alleen heb jij mij geïntroduceerd in het onderzoek naar de genetica van de ziekte van Alzheimer, ook heb jij mij de eerste beginselen van de humane genetica bijgebracht. De hechte samenwerking tussen ons en onze groepen is altijd een anker geweest, die noch door succes noch door tegenslag is losgeslagen.

Hooggeleerde Oostra. Beste Ben, de vorming van de gezamenlijke Genetische Epidemiologische Unit van de afdeling Epidemiologie & Biostatistiek en Klinische Genetica heeft het onderzoek naar complexe ziekte in beide groepen een enorme impuls gegeven. Mede dank zij jouw heldere analyses en oplossend vermogen is in minder dan vijf jaar een hechte, succesvolle onderzoeksgroep ontstaan.

Genetische Epidemiologische Unit en samenwerkende groepen. Ik ben jullie zeer dankbaar voor de enorme inzet en steun in de afgelopen jaren. Hoewel de inbreng van een ieder onmisbaar is geweest, wil ik aantal personen van de Unit met naam noemen. Zonder de inbreng van dr. Peter Heutink, drs. Lodewijk Sandkuijl en dr. Jeanine Houwing-Duistermaat was het onmogelijk de verschillen aspecten van het onderzoeks- en onderwijsprogramma te verwezenlijken. Dank ben ik ook verschuldigd aan

de huisartsen, specialisten, en andere medewerkers van verpleeg- en ziekenhuizen, laboratoria, en overheidsinstanties die het GRIP onderzoek mogelijk maken. Hier wil ik twee personen met naam noemen, vanwege hun uitzonderlijke bijdrage. Pieter Snijders, huisarts, vormt een onontbeerlijke schakel tussen de unit, zorgverleners, en de bevolking. dr. Ed Boere ondersteunt het programma, het genealogisch onderzoek, belangeloos op concencieze wijze. Ten slotte wil ik dr. John van Swieten van de afdeling Neurologie en prof. dr. Huib Pols van de afdeling Inwendige Geneeskunde bedanken voor hun klinische en wetenschappelijke ondersteuning van ons onderzoek.

Mijn familie. Lieve ouders, ik dank jullie voor de vrijheid die jullie mij geboden hebben me te ontwikkelen tot de onderzoeker die ik nu ben. Ik ben zeer blij dat jullie, mijn beide broers en zus hier aanwezig zijn. Lieve Cecile, meer dan wie ook heb je mij gescherpt als wetenschapper en mens. Ik prijs me bijzonder gelukkig dat ik in jou een partner heb gevonden met wie ik niet alleen de passie voor onderzoek maar ook de liefde voor het leven kan delen.

Ik heb gezegd.

Referenties:

1. HA Valkenburg, A Hofman. Een kwart eeuw Hippocratische Epidemiologie. Utrecht. Bunge, 1995.
2. Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH. Fundamentals of genetic epidemiology. New York. Oxford University Press, 1993.
3. Vogel F, Motulsky Ag. Human Genetics, Problems and Appraoches. 2nd Ed. Berlin, Springer-Verlag, 1986.
4. Galton F. Herediary talent and character. McMillan's Magazin 1865: 12;1457.
5. Fisher RA. The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance. Transactions of the Royal Societ Edinburgh 1918; 52:399-433.
6. Hardy GH. Mendelian proportions in a mixed population. Science 1908;28: 49-50.
7. Haldane JBS. The interaction of nature and nurture. Ann Eugenics 1946;13: 197-205
8. Wright S. Coefficients of inbreeding and relationship. Am Naturalist 1922;56: 330-338.
9. Neel JV, Schull WJ. Human Heredity, Chigago, The Unviersity of Chicago Press., 1954.

10. Lilienfield AM. Problem and areas in genetic-epidemiological field studies. New York Academy of Science 1961;91:797-805.
11. Morton NE, Chung CS. Genetic Epidemiology. New York, Academic Press, 1978.
12. Morton NE. Sequential test for the detection of linkage. Am J Hum Genet 1955; 7:277-318.
13. Duijn CM van, Knijff P de, Cruts M, Wehnert A, Havekes LM, Hofman A, Broeckhoven C van. Apolipoprotein E E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. Nat Genet 1994;7:74-8.
14. Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, Dongen JWF van, Breuning MH, Snijders PJLM, Rutten WPF, Sandkuijl LA, Oostra BA, Duijn CM van, Heutink P. A mutation in SLC11A3 gene is associated with autosomal dominant hemochromatosis. Nat Genet 2001;28:214-15.
15. Vaessen N, Heutink P, Janssen J, Witteman JCM, Testers L, Hofman A, Oostra BA, Lamberts SWJ, Pols HAP, Duijn CM van. Association between a polymorphism in the gene for insulin-like growth factor-I, diabetes and myocardial infarction. Diabetes 2001;50:637-42.
16. Vaessen N, Janssen JA, Heutink P, Hofman A, Lamberts SWJ, Oostra BA, Pols HAP, Duijn CM van. Association between genetic variation in the gene for insulin-like growth factor-I and low birthweight. Lancet 2002;23:1036-7.
17. Alperovitch A, Zerr I, Pocchiari M, Mitrova E, Cuesta J de Pedro, Hegyi I, Collins S, Kretzschmar H, Duijn CM van, Will RG. Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 1999;353:1673-4.

Promovendi

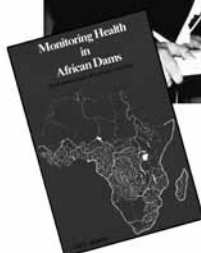




H.J. Haag

*Een prospectief
onderzoek naar
het beloop van
asymptomatische
bacteriurie bij
kinderen*

7 september 1977



J.M.V. Oomen

*Monitoring health
in African dams*

16 september 1981



L.P.H. Vermeer

*Het post-operatief
beloop van
urologisch
behandelde kinderen*

7 oktober 1981



A.N. de Wolf

*Een bevolkings-
onderzoek
naar colon- en
rectumcarcinoom
met behulp van de
Hemoccult test*

7 april 1982



J.P. Vandenbroucke



*Oral contraceptives
and rheumatoid
arthritis*
30 maart 1983



A. Hofman



*Blood pressure
in childhood.
Epidemiological
probes into
the aetiology
of hypertension*
6 april 1983



H.A. van Steensel-Moll



*Childhood leukaemia
in The Netherlands*
21 september 1983



J.E. Degener



*Resistentie tegen
antimicrobiële
middelen van
bacteriën
voorkomend binnen
en buiten het ziekenhuis*
12 oktober 1983



P.G.J. Cornelissen

*Drempelvrees
onderzoek naar de
mobiliteit en
sociale aspecten
van reumatische
aandoeningen*

15 februari 1984



J.D. Moolenburgh

*Rheumatoid
arthritis in Lesotho*
9 mei 1984



M.J. Rutgers

*Geneeskundige en
maatschappelijke
aspecten van de
zorg voor
epilepsiepatiënten
in Nederland*
3 oktober 1984



H.C.M. Haanen

*Een epidemiologisch
onderzoek naar
lage rugpijn*
7 november 1984



F.C. Verhulst



*Mental health
in Dutch children*
18 september 1985



**D.H.J. Blom
M.L.I. Pokorny**



*Accidents
of bus drivers*
16 oktober 1985



M. Jonquiere



*De behandeling van
schouder- en
elleboogs-
aandoeningen
volgens richtlijnen
van Cyriax*
11 juni 1986



D.E. Grobbee



*Electrolytes in
early primary
hypertension*
18 juni 1986



W.A.H.J. van Stiphout



Serum lipids in the young

19 november 1986



M.B.J.A. Janssens



Landelijke coördinatie reumaresearch

13 mei 1987

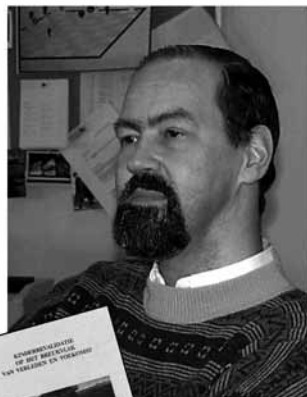


A. van der Lee-Bijlsma



Analyse van evaluatie-onderzoek bij bevolkingsonderzoek op cervixcarcinoom en relationele data modellering

16 september 1987



J.B.C. van Hest



Kinderrevalidatie op het breukvlak van verleden en toekomst

27 januari 1988



J. Darmawan

*Rheumatic
conditions
in the northern part
of central Java*
16 november 1988



A.M. van Hemert

*Epidemiology of
osteoporosis and
prediction of fractures*
18 januari 1989



J.L.C.M. van Saase

*Osteoarthritis in the
general population*
17 mei 1989



A.A.A. Bak

*Coffee and
cardiovascular risk*
5 september 1990



S.A. de Man



*Physical fitness
and cardiovascular
risk factors
in children*
29 mei 1991



J.W.W. Coebergh



*Incidence and
prognosis of cancer
in the Netherlands*
5 juni 1991



J.S.A.G. Schouten



*A twelve year
follow-up study on
osteoarthritis of the
knee in the general
population*
23 oktober 1991



J.C.M. Witteman



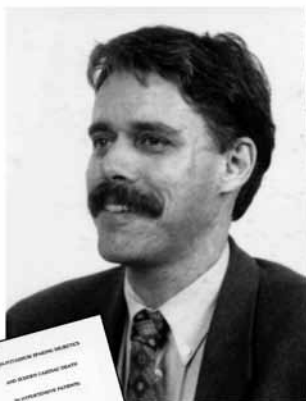
*Cardiovascular
disease in women*
27 november 1991



C.M. van Duijn



*Risk factors for
Alzheimer's disease*
29 januari 1992



A.W. Hoes



*Non-potassium
sparing diuretics
and sudden cardiac
death in hypertensive
patients*
16 december 1992



J.J. Claus



*Alzheimer's disease:
studies of diagnosis
and therapy*
10 maart 1993



R.J.P.M. Scholten



*The increased
incidence of
meningococcal
disease in
The Netherlands
1980-1990*
11 juni 1993



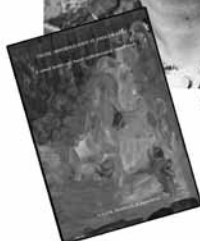
M.M.B. Breteler



*Cognitive decline
in the elderly*
18 juni 1993



**A.A.J.M. Hazebroek-
Kampschreur**



*Thruuk
abnormalities
in adolescence*
22 september 1993



M.L. Bots

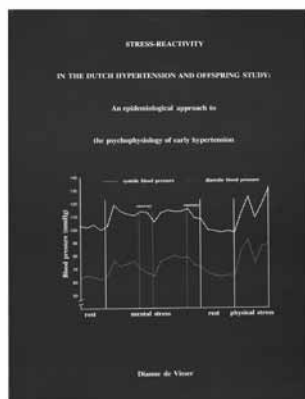


*Wall thickness of
the carotid artery
as an indicator
of generalized
atherosclerosis*
29 september 1993



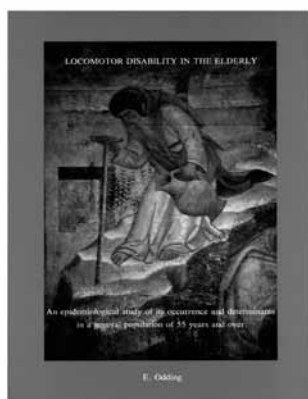
H.J. van den Elzen

*Uterine artery Doppler
velocimetry, calcium and
lipids in pregnant
women of advanced age*
20 October 1993



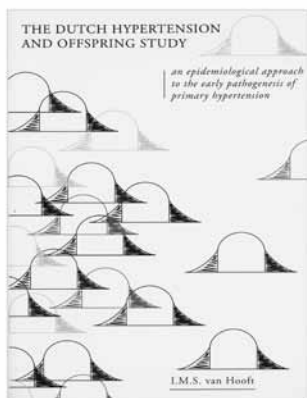
A.C. de Visser

*Stress-reactivity in
the Dutch hypertension
and offspring study*
5 January 1994



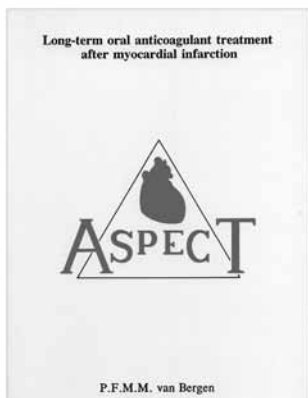
E. Odding

*Locomotor disability
in the elderly*
19 October 1994



I.M.S. van Hooft

*The Dutch hypertension
and offspring study*
16 November 1994



P.F.M.M. van Bergen

*Long-term anticoagulant
treatment after
myocardial infarction*
23 November 1994



E. Buskens



Prenatal ultrasound screening for congenital heart disease

21 december 1994

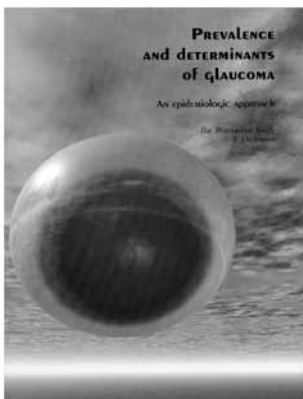


H.W. Nab



Trends in the incidence and prognosis in female breast cancer since 1955

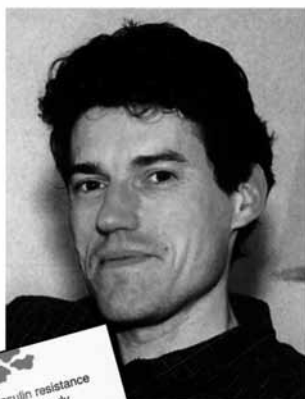
15 maart 1995



I. Dielemans

Prevalence and determinants of glaucoma

19 April 1995



R.P. Stolk



Insulin resistance in the elderly

17 mei 1995



J.R. Vingerling



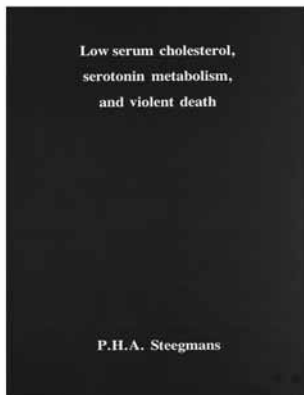
*Epidemiology of
age-related
maculopathy*
24 mei 1995



C.S.P.M. Uiterwaal



*Lipids and
atherosclerosis
in families*
7 juni 1995



P.H.A. Steegmans

*Low serum cholesterol,
serotonin metabolism,
and violent death*
22 November 1995



H. Burger

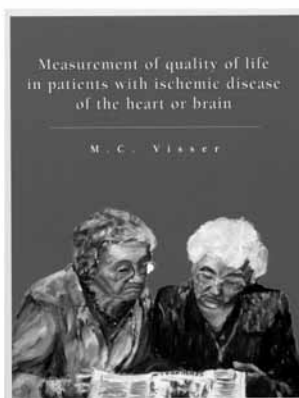


*Epidemiologic
studies on bone
mineral density
and fractures*
6 december 1995



H.J.C.M. Pleumeekers

*Clinical epidemiology
of aneurysms of
the abdominal aorta*
3 januari 1996



M.C. Visser

*Measurement
of quality of life
in patients with
ischemic disease of
the heart or brain*
14 februari 1996



J.P. Ottervanger

*Pharmacoeconomics
of sumatriptan*
13 maart 1996



P.L.A. van Daele



*Prediction of
osteoporotic fractures*
24 april 1996



M. Geleijnse



*Sodium, potassium
and blood pressure*
22 mei 1996



J. Kisjanto

*Risk factors for
stroke in young
Indonesian women*
5 June 1996



W.C.J. Hop



*Assessment of
prognostic factors
in clinical medicine*
25 september 1996



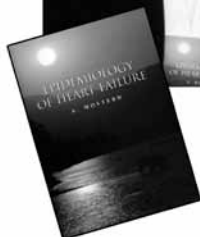
C. Moons



*Diagnostic research
theory and application*
30 oktober 1996



A. Mosterd



*Epidemiology
of heart failure*

26 maart 1997

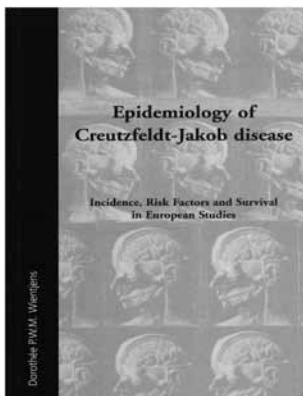


J.G. van der Bom



*Haemostasis
and cardiovascular
disease*

2 april 1997



D.R.W.M. Wientjes

*Epidemiology of
Creutzfeldt-Jakob
disease*

7 May 1997



L.P.L. van de Vijver



*Low-density
lipoprotein
oxidation,
antioxidants and
risk of
atherosclerosis*

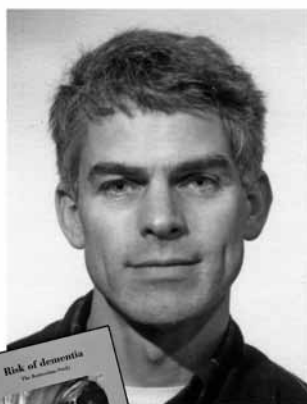
11 juni 1997



M.C. de Rijk



*Epidemiology of
Parkinson's disease*
10 september 1997



A. Ott



Risk of dementia
17 september 1997



S. Kalmijn



*Risk factors for
cognitive decline*
26 november 1997



M.C. de Bruyne



*The electro-
cardiogram
in the elderly*
17 december 1997



J.H. Assink

Oxidative stress and health status in patients with insulin-dependent diabetes mellitus
18 February 1998



B. Samrén



Maternal epilepsy and pregnancy outcome
15 April 1998



A.J.C. Slioter



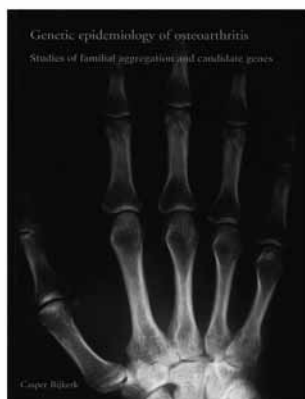
The role of apolipoprotein E in atherosclerosis and dementia
9 september 1998



M.L.G. Janssen-Heijnen



Trends in lung cancer incidence and survival
30 september 1998

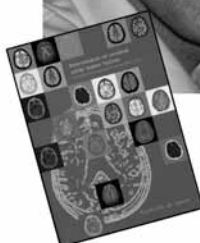


C. Bijkerk

*Genetic epidemiology
of osteoarthritis*
3 March 1999



F.E. de Leeuw



*Determinants of
cerebral white
matter lesions*
10 maart 1999



C. De Laet



*Osteoporosis and
fracture prevention*
17 maart 1999



J.C. de Groot



*Consequences of
cerebral white
matter lesions*
24 maart 1999



P. Post



Incidence and survival of prostate cancer since 1970
31 maart 1999



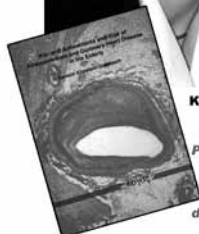
C.T.M. van Rossum



Socioeconomic inequalities in cardiovascular disease in an ageing population
28 april 1999



K. Klipstein-Grobusch



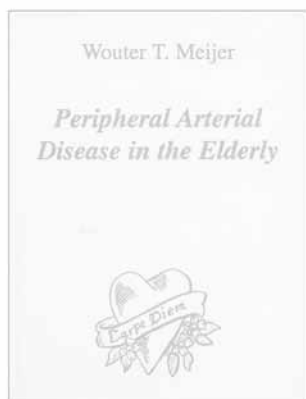
Pro- and antioxidants and risk of atherosclerosis and coronary heart disease in the elderly
19 mei 1999



R.C.W. Wolfs

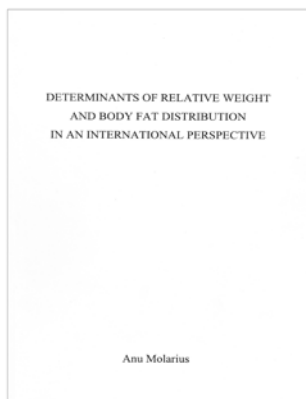


Changing views on open-angle glaucoma
9 juni 1999



W.T. Meijer

*Peripheral arterial
disease in the elderly*
3 November 1999



A. Molarius

*Determinants of
relative weight and
body fat distribution
in an international
perspective*
24 November 1999



I.C.D. Westendorp



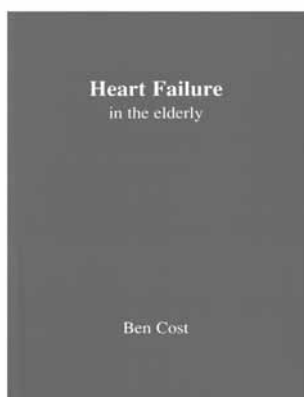
*Estrogen,
atherosclerosis
and cardiovascular
disease in women*
1 december 1999



C.C.W. Klaver

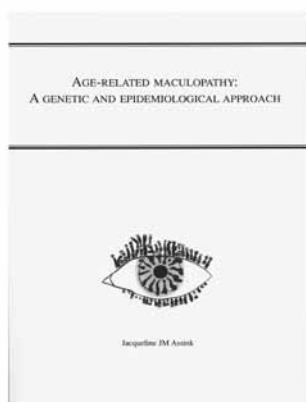


*Genetic
epidemiologic
studies on
age-related
maculopathy*
5 januari 2000



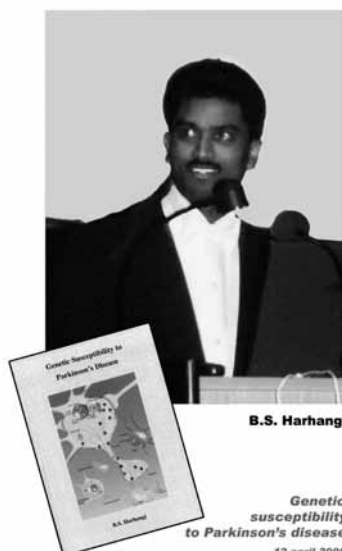
B. Cost

*Heart failure
in the elderly*
16 February 2000



J.J.M. Assink

*Age-related
maculopathy*
29 March 2000



B.S. Harhangi

*Genetic
susceptibility
to Parkinson's disease*
12 april 2000



Z. Vokó

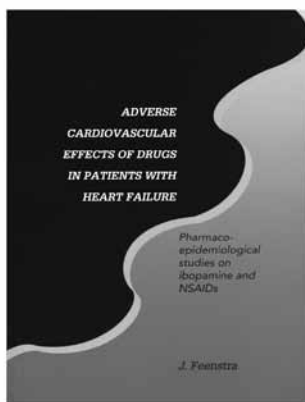
*Etiology and
prevention of stroke*
21 juni 2000



N.M. van Popele

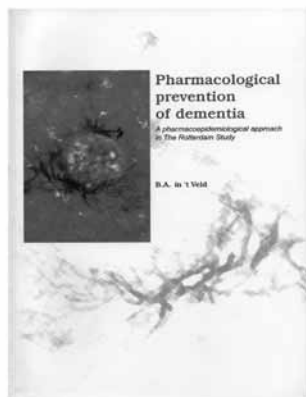


*Causes and
consequences of
arterial stiffness*
6 september 2000



J. Feenstra

*Adverse cardiovascular
effects of drugs in
patients with heart
failure*
13 September 2000

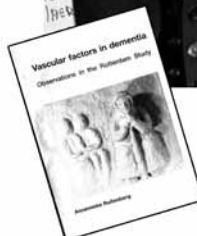


B.A. in 't Veld

*Pharmacological
prevention of dementia*
4 October 2000



A. Ruitenberg

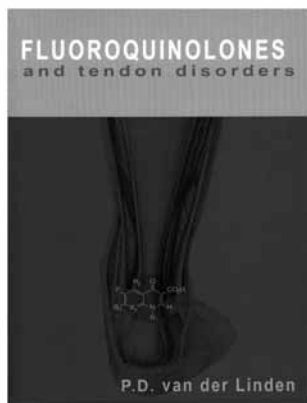


*Vascular factors
in dementia*
13 december 2000



M.M. van Riemsdijk

Neuropsychiatric effects of antimalarial drugs
31 januari 2001



P.D. van der Linden

Fluoroquinolones and tendon disorders
21 February 2001



S.L.M. Bakker

Cerebral hemodynamic indices measured by means of transcranial Doppler
4 april 2001

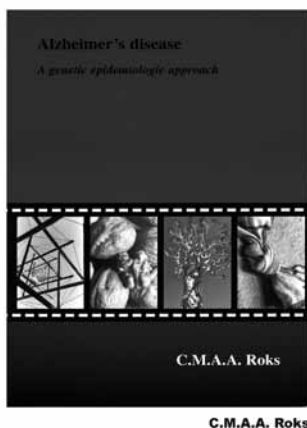


S. Houterman

Public health aspects of serum cholesterol
23 mei 2001



A.E.A.M. Weel



C.M.A.A. Roks



N. Vaessen



A. Iglesias del Sol



P.C.W. van den Hoogen

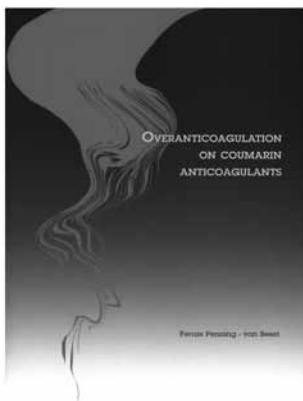
*Public health aspects
of blood pressure*
28 November 2001



K. Visser



*Evaluation of
diagnostic imaging
work-up
for peripheral
arterial disease*
12 december 2001



F. Penning-van Beest

*Overanticoagulation
on coumarin
anticoagulants*
30 January 2002



C.A.A. Hulsman



*Determinants of
primary open-angle
glaucoma*
6 maart 2002



A.E. Hak



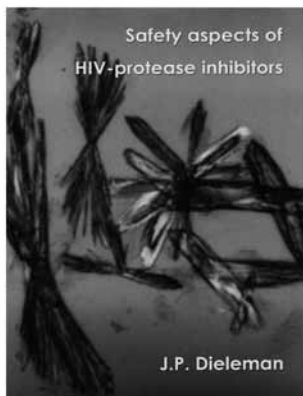
*Gender differences
in cardiovascular
disease*
13 maart 2002



G.W. 't Jong

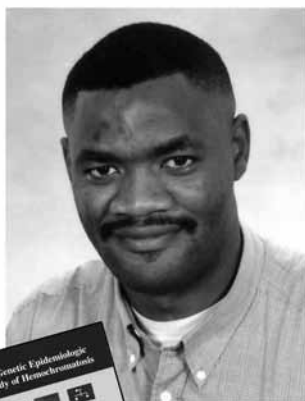


*Unlicensed and
off-label drug use
in children*
10 april 2002



J.P. Dieleman

*Safety aspects of
HIV-protease inhibitors*
12 June 2002



O. Njajou Tchikamgoua



*A genetic
epidemiologic study
of hemochromatosis*
26 juni 2002



M. van der Klift

**Osteoporosis:
more than
fractures alone**
18 september 2002



E. Croes



**Determinants of
Creutzfeldt-Jakob disease**
25 september 2002



S.E. Vermeer



**Silent brain infarcts.
Frequency,
risk factors,
and prognosis**
2 oktober 2002



M.J. Engelhart



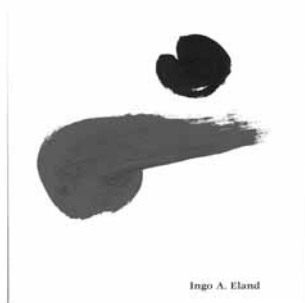
**Inflammation,
nutrition and risk
of dementia**
16 oktober 2002



G.S.R. Muradin

*Percutaneous treatment
of peripheral arterial
disease*
30 October 2002

Drug-induced acute pancreatitis
Acute pancreatitis door geneesmiddelen



I.A. Eland

*Drug-induced acute
pancreatitis*
2 January 2003



M. Hollander

*The role of
atherosclerosis,
hormones and
genes in stroke*
22 januari 2003



R. Vliegenthart

*Coronary
calcification
and risk of
cardiovascular disease*
19 maart 2003



H.W. Tiemeier



*Biological factors
in late life depression*
21 maart 2003



M.C.J. Dekker



*A generic-
epidemiologic study
of Parkinson's
disease*
11 juni 2003



I.M. van der Meer



*Inflammation and
cardiovascular disease*
24 september 2003



J.J. Nikken



*MRI for the initial
evaluation of acute
wrist, knee, and
ankle trauma*
1 oktober 2003



R. van Leeuwen

**Age-related macular
disease
Studies
on incidence,
risk factors,
and prognosis**

8 oktober 2003



N.D. Prins

**Cerebral small
vessel
disease in dementia
and depression**

24 maart 2004



S.M. van der Plas

**Health Related Quality of Life
of Chronic Liver Patients**

**Health related
quality of life
of chronic
liver patients**

31 maart 2004



T. den Heijer

**Causes and Correlates
of Brain Atrophy**

**Causes and
correlates of
brain atrophy**

14 april 2004



B.A. Kirwan



*Topics in clinical
trial management*
21 april 2004



E.J. van Dijk



*Causes of cerebral
small vessel
disease*
26 april 2004



A.M. Bertoli-Avella



*Chasing genes in
Alzheimer's and
Parkinson disease*
9 June 2004



R.L.G. Nijhuis



*Cardiovascular
disease prevention
strategies*
9 juni 2004



S.C.E. Schuit



Genetics of the estrogen signaling pathway

16 juni 2004



H.H.S. Oei



Risk factors, coronary calcification and risk of coronary heart disease

23 juni 2004



G.S. Bleumink



Determinants of heart failure
1 september 2004



A.F.C. Schut



In search of cardiovascular risk genes
29 september 2004



K. Sleegers



*Genetic
susceptibility to
Alzheimer's
disease*
6 oktober 2004



F. Rivadeneira Ramirez



*Osteoporosis,
from genes
to phenotypes*
10 november 2004



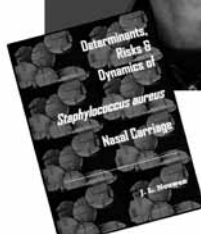
M.H. Heijenbrok-Kal



*Assessment of
diagnostic imaging
technologies for
cardiovascular
disease*
24 november 2004



J.L. Nouwen



*Determinants, risks
and dynamics of
staphylococcus aureus
nasal carriage*

8 december 2004



L.E. Visser



Genetic and environmental factors affecting the coumarin anticoagulant level

15 december 2004



A.P.M. van den Elzen



Childhood determinants of vascular damage and body mass index in young adulthood

22 december 2004



F. Mattace Raso



Age-related changes in vascular structure and function Determinants of cardiovascular risk

16 februari 2005



F.A. Sayed Tabatabaei



ACE and atherosclerosis Pieces of the puzzle

23 februari 2005



B.Z. Alizadeh



Osteoarthritis and hemochromatosis

23 March 2005



D. Krakauer



Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis

18 May 2005



M.W.C.J. Schoofs



The effects of cardiovascular drugs on bone

15 June 2005



M.K. Ikram

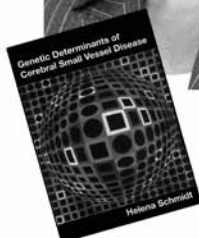


Retinal vessels and diseases in the elderly

7 September 2005



H. Schmidt



Genetic determinants of cerebral small vessel disease
14 September 2005



S.M.J.M. Straus



Drugs, QTc prolongation and sudden cardiac death
14 September 2005



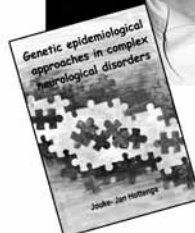
R. Ouwendijk



Non-invasive diagnostic imaging of peripheral arterial disease
2 November 2005



J. Hottenga



Genetic epidemiological approaches in complex neurological disorders
10 November 2005



B. Voordouw



*Influenza
vaccination
in community
dwelling elderly
persons*
23 November 2005



L.M.L. de Lau



*Incidence, risk
and prognosis of
Parkinson disease*
1 February 2006



C. van der Hooft



*Adverse
consequences
of drug use
in the elderly*
15 February 2006



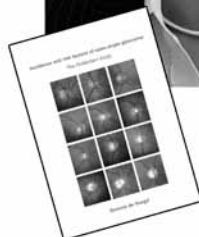
M.P.W.A. Houben



*Determinants
of glioma*
15 February 2006



S. de Voogd



*Incidence and risk
of open-angle
glaucoma*

1 March 2006



H. Schelleman



*Antihypertensive
drug-gene
interactions
and cardiovascular
outcomes*

15 March 2006



V. Jaddoe



*Maternal and
fetal origins of
cardiovascular
disease*

24 May 2006



L.R. Arends



*Multivariate
meta-analysis:
modelling the
heterogeneity*

28 June 2006



L. Pardo Cortes



*Genetic study of
cognitive function*

4 October 2006



M. Yazdan Panah



*Genetic determinants
of macrovascular
complications and
mortality in type 2
diabetes*

18 October 2006



A.A. Vázquez



*A Genetic-
Epidemiologic
Study of
Alzheimer's disease*

13 December 2006



C. Reitz



*Genetic and vascular
risk factors for
cognitive decline
and cerebral
Small-Vessel disease*

14 december 2006



A. E. Odink



*Epidemiologic
studies on arterial
calcification*
17 January 2007



M.C.J.M. Kock

*Diagnostic imaging
of peripheral
arterial disease
with multi-detector
row computed
tomography
angiography*
24 January 2007



P. Sánchez-Juan



*Etiologic and
diagnostic facets of
Creutzfeldt-Jakob
disease*
24 January 2007



M. van Oijen



*Inflammation,
Vascular factors
and risk
of dementia*
31 January 2007



S. S. Boks



*MR imaging
in patients with
knee injury*
21 March 2007



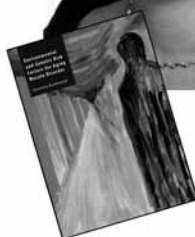
M. J. E. van Rijn



*Dissecting the
genetics of stroke*
11 April 2007



S. Boekhoorn



*Environmental and
genetic risk factors
for aging macula
disorder*
18 April 2007



C. Siemes



*New insights into
genetic variation
and cancer*
9 May 2007



A. Isaacs



*Genetic
epidemiology
and lipids:
A pattern
so grand and complex*
16 May 2007



F. J. de Jong



*Endocrine factors,
retinal vessels, and
risk of dementia*
23 May 2007



N. van der Velde



*Falls in old age:
pills, the heart
and beyond*
23 May 2007



M.P.S. Sie



*Genetic
determinants
of arterial stiffness*
27 June 2007



A. M. Gonzáles-Zuloeta Ladd

Genetic determinants of breast cancer

29 August 2007



Gilbert Wagener

G. Wagener

Calcium antagonists and hypertension

26 October 2007



J. J. Visser

Ruptured abdominal aortic aneurysms: endovascular repair versus open surgery

14 November 2007



B. O. Verburg

Fetal growth and development The Generation R Study

28 November 2007



B. Feng



*A genetic
epidemiological
study of
nasopharyngeal
carcinoma*
29 November 2007



G. Zieler



*Risk factors for
Falls and fall-related
fractures in the
elderly*
5 December 2007



N. Yazdan Panah



*Genetic and
dietary determinants
of homocysteine
in relation to
bone health*
5 December 2007



I. Kardys



*Inflammatory
markers and genes*
19 December 2007



M. de Ridder



*Prediction models
in growth research
using advanced
statistical methods*

16 January 2008



S. Spronk



*Management
of patients with
intermittent
claudication*

16 January 2008



D. Despriet



*Genetics of
age-related macular
degeneration*

5 March 2008



M. Bos



*Causes and risk
of stroke
The Rotterdam
study*

19 March 2008



A.J. Aarnoudse



*Genetic
susceptibility
to adverse
drug effects*

9 April 2008



S. López León



*Genetic
determinants
of depression*

14 May 2008



Y. S. Liem



*Modeling outcome
of patients on
renal replacement
therapy*

18 June 2008



M. Smits



*Imaging in minor
head injury*

25 June 2008



A. Berends

Vascular related pregnancy complications: Genetics and remote cardiovascular risk

19 November 2008



J. F. van den Berg

Sleep in later life: A population-based approach

4 December 2008



T. Coppus

Predictors of dementia and mortality in Down's syndrome

10 December 2008



S. M. Euser

Determinants of cognitive decline and dementia in the very old

17 December 2008



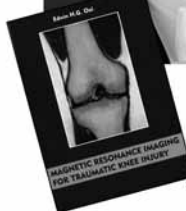
M. Haag
NSAIDs and cardiovascular drugs in neurodegenerative and cerebrovascular diseases

13 February 2009



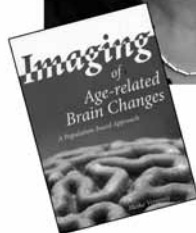
F. Liu
Methodological approaches to study the genetics of dementia and cognitive function

18 February 2009



E.H.G. Oei
Magnetic resonance imaging for traumatic knee injury

4 March 2009



M. Vernooij
Imaging of age-related brain changes
A population based approach

11 March 2009



M. A. Ikram



*Determinants and
outcomes of
structural brain
changes*

25 March 2009

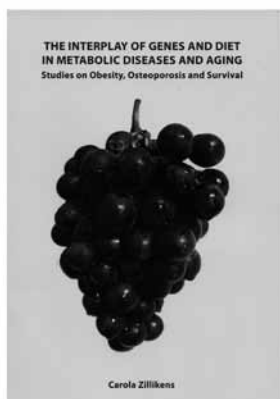


J. Heeringa



*Epidemiology of
atrial fibrillation in
the general
population*

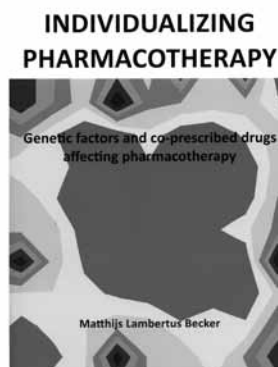
17 June 2009



M.C. Zillikens

*The Interplay of Genes and Diet in
Metabolic Diseases and Aging*

7 October 2009



M. L. Becker

*Genetic factors and co-prescribed
drugs affecting pharmacotherapy*

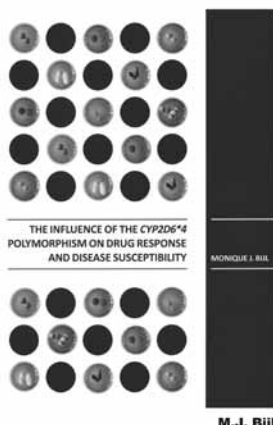
4 November 2009



S. Boccia

Genetic Determinants of Gastric Cancer

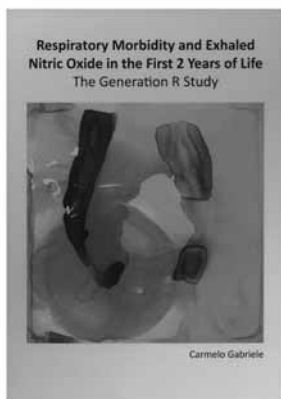
18 November 2009



M.J. Bijl

*The Influence of the CYP2D6*4 Polymorphism
on Drug Response and Disease Susceptibility*

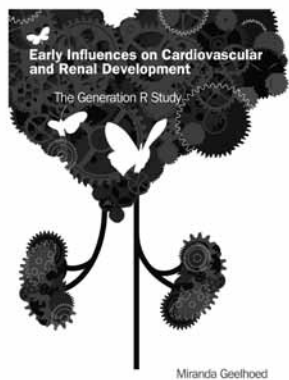
20 November 2009



C. Gabriele

*Respiratory Morbidity and Exhaled Nitric Oxide
in the First 2 Years of Life*

25 November 2009

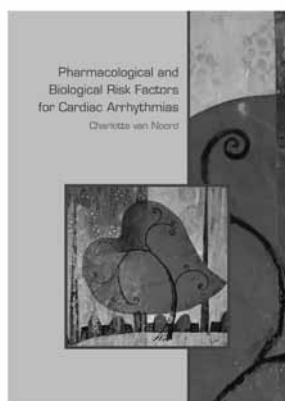


Miranda Geelhoed

J.J.M. Geelhoed

*Early Influences on Cardiovascular
and Renal Development*

11 December 2009

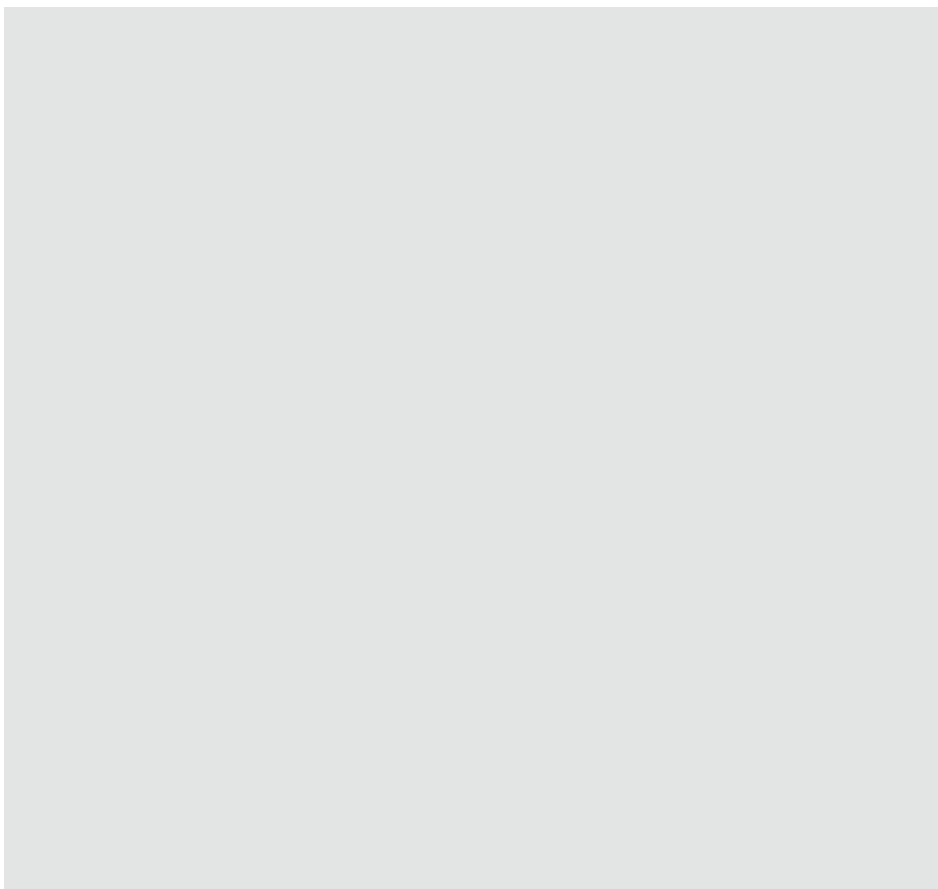


C. van Noord

*Pharmacological and Biological Risk Factors
for Cardiac Arrhythmias*

11 December 2009

Medewerkers



ALHJ Aarnoudse	D Blok	B Cost
MEAPM Adriaensen	CA Blom	PJCM Coumans
JM Akkerhuis	JW Blom	EA Croes
D Algra	DHJ Blom	MA Czudowska
BZ Alizadeh	S Boccia	AGJ Daas
JP Alonso	SS Boekhoorn	PLA Daele van
N Amin	R Boer de	J Darmawan
IS Aoultschenko	PA Boerlage	JW Deckers
MS Arbous	AWJ Bok	JE Degener
LR Arends	SS Boks	A Dehghan
A Arias Vasquez	P Bol	MCJ Dekker
A Aslani	M Boltjes	A Demirkan
JJM Assink	JG Bom van der	DDG Despriet
JH Assink	PH Borger	JP Dieleman
Y Aulchenko	M Bornebroek	I Dielemans
S Autar	I Borst	WED Dijk van
AAA Bak	MJ Bos	EJ Dijk van
SLM Bakker	HJ Bosch van den	MJ Dijk van
EJA Ballering	JL Bosch	TJF Dijkstra
NM Basoski	AA Bosselaar	LM Dobbelaar
ML Becker	ML Bots	MCH Donker
AM Beek van	QJA Bouwhuijsen van den	M Drinkwaard
TTCAC Beek van	JH Breeijen den	JM Drop
AB Beiderbeck Noll	MMB Breteler	CM Duijn van
HEJA Bekker-Wilthagen	MJA Broekmans	JJ Duistermaat
KM Berberian	L Broer	YMTA Durme van
A Berends	MFM Broos	B Durmus
MN Berg van den	AJE Bruggink	M Eijgelsheim
L Berg van den	EI Bruin de	MJM Eijgermans
JF Berg van den	EL Bruining-Fransen	PHC Eilers
MMH Bergh van den	C Brussee	JA Eland
MFQ Bergh van den	AM Bruyn de	S Elefante
AP Bergink	MC Bruyne de	AJA Elferink
AJ Bergmans	KB Bulayeva	SE Elias-Smale
JL Berkel	S Bulk	APM Elzen van den
AM Bertoli Avella	H Burger	HJ Elzen van den
SM Bhikha	JC Burger	PM Endevel
LMT Bie de	E Buskens	MJ Engelhart
C Bijkerk	S Chikoeri	H Ensing
MJ Bijl	JJ Claus	G Es van
HA Bijlmer	AA Cleveringa	C Euser
MJ Bischoff	JWW Coebergh	SM Euser
I Bisdom	BHM Copier	A Evers
MGJ Bishop	AMW Coppus	L Ezerman
GS Bleumink	T Coppus	F Fakhry
MN Bloem	PGJ Cornelissen	J Feenstra

JF Felix	BT Heijmans	N Jaddoe
B Feng	PM Helleman	VWV Jaddoe
BS Ferket	AM Hemert van	S Jaf
H Fieten	P Henneman	JM Jansen
SC Flohil	CCM Hereijgers	JR Jansen
P Fontein	E Herfst	EPA Janssen
DC Franken	EJ Herpen van	MLG Janssen-Heijnen
C Gabriele	JBC Hest van	ACJW Janssens
H Gall	ME Heuvers	MBJA Janssens
R Galta el	L Ho	MC Jong de
JJM Geelhoed	AW Hoes	FJ Jong de
MI Geerlings	A Hofman	S Jong de
JM Geleijnse	G Hofstra	C Jong de
S Gelok	M Hollander	PTVM Jong de
TSS Genders	SC Holzhauer	LL Jonge de
CJM Gent van	ALAJ Hommel	RJ Jongkind
H Gerritse - Kattouw	KE Hondel van den	JJC Jonker
W Ghidey Alemayehu	IMS Hooft van	AH Jonkman
PCLM Giesbergen	CS Hooft van der	M Jonquiere
PAM Goddrie	CSPM Hooft van der	GC Kaandorp
AM Gonzalez Zuloeta Ladd	JM Hoog de	MH Kal
AEM Gool van	PCW Hoogen van den	S Kalmijn
MF Gosso	YY Hoogendam	JE Kamman
BM Graaf de	G Hoogeveen	I Kardys
K Grashuis	AJ Hooghart	M Kavousi
DE Grobbee	SC Hoornweg	BJH Kempen van
JC Groot de	EH Hooven van den	SCMB Kerkhof
SM Groot de	WCJ Hop	HJC Kersten
B Groot Koerkamp	JJ Hottenga	MJ Kints van
N Grootenboer	MPWA Houben	BA Kirwan
MDM Haag	WP Houdt van	J Kisjanto
HJ Haag	S Houterman	M Kistemaker
HCM Haanen	SL Houwing	ER Klaassens
RJAM Haas de	L Hsu	CCW Klaver
VH Hackert	IPAM Huijbrechts	F Klein
EM Hagman	AW Huizer	M Klift van der
AE Hak	ABAM Hullenaar van t	JC Klift van der
BE Hansen	CAA Hulsman	K Klipstein-Grobusch
BS Harhangi	LOM Hulsman	MW Kloos
ME Hartman	MGM Hunink	O H Klungel
ITM Haumersen	T Hussien Hamza	B Knaap - Wiegman van
AAJM Hazebroek-Kamp- schreur	A Iglesias del Sol	der
J Heemst van	MK Ikram	AM Knetsch
J Heeringa	MA Ikram	JC Knoop
T Heijer den	I Iotov	JL Knotter
	AJ Isaacs	AB Knudsen

MCJM Kock	S Lopez Leon	RL Nijhuis
MM Koedooder	DW Loth	JAMP Nijs
MJ Koenders	A Lubbers	JJ Nikken
CPPM Kok	J Lubsen	O Njajou Tchikamgoua
FJ Kok	HJ Luijendijk	EMA Nolet
EM Kolkman	WM Luijten	C Noord van
ATAM Konst	MBM Luwaert	RJC Norg
ALM Kooij van der	MJ Maas	JL Nouwen
LME Koolwijk van	VK Mac Donald	MB Nugteren
M Kooman	U Maggiore	E Odding
L Koopmans	SA Man de	AE Odink
V Koppelmans	AC Marien	HHS Oei
MN Koster	KRJ Martijn	EHG Oei
LM Kosterman	F Mattace Raso	M Oijen van
D Krakauer	SE Mauricia	RS Onkelen van
ACV Kreuzen	IM Meer van der	EMCJ Oomen
EP Kroos	MM Meer van der	AALJ Oosterhout van
BWS Kuijl van de	MC Meijer	BC Oppenheimer
DAM Kuip van der	WT Meijer	JR Oskamp
S Kundu	IE Mellaart	A Ott
CM Kuynders	NRI Merien	W Otte
CEDH Laet de	EA Meulen van der	JP Ottervanger
MP Lamers	J Meurs van	FAM Ouweland van den
C Lange de	R Mihaescu	R Ouwendijk
LML Lau de	D Milinkovic	AH Palsma
SH Laukkanen	A Molarius	E Pannevis
LJ Launer	I Moleman	LM Pardo Cortes
LJ Lavner	RA Molhoek	MC Pardo Silva
A Lee-Bijlsma van der	DO Mook	EEM Pauwels
MJG Leening	JD Moolenburgh	F Penning-van Beest
HF Leeuw de	KGM Moons	HC Pieterse
R Leeuwen van	G Mosis	IS Piets
EC Leroy	A Mosterd	EE Plas van der
E Lesaffre	JJ Mottenga	SM Plas van der
B Li	AMJ Muijden van	HJCM Pleumeekers
YS Liem	PGH Mulder	MMF Poels
M Lieshout van	EWf Mulder	MLI Pokorny
WK Lindeboom	NCR Mulder	AM Polderman
JMJP Linden van der	L Muller	HAP Pols
PD Linden van der	GSR Muradin	NM Popele van
HWM Lint van	HW Nab	J Pors
F Liu	HCR Nanninga	P Post
HR Locht	HA Navest	R Postma
TC Looren de Jong - Mas-	HALM Neeleman	CMI Postmus
tenbroek	RS Newson	D Pottuit - Blok
MJHM Loos van der	AJM Nijhuis	ND Prins

TAM Rademaker	DW Slof	MJP Vergeer
RS Ramrattan	AJC Slooter	FC Verhulst
Ch Reitz	CM Sluijs	SE Vermeer
F Richard	R Smit	LPH Vermeer
MAJ Ridder de	WT Smith	R Vermeeren
MM Riemsdijk van	M Smits	M Vernooij
ICD Rietveld	IAK Snels	D Verschoof
MC Rijk de	HE Snethlage	ACM Verstijnen
MJE Rijn van	S Spronk	DAMC Vijver van de
M Rijneveldshoek	PHA Steegmans	LPL Vijver van de
P Rikxoort van	HA Steensel-Moll van	JR Vingerling
F Rivadeneira Ramirez	CEM Stehmann	AC Visser de
EM Rodenburg	MC Stein von	K Visser
CMAA Roks	ECK Stelloo	MC Visser
LKJ Romunde van	TAM Stijnen	LE Visser
M Rond	WAHJ Stiphout van	JJ Visser
FJA Rooij van	GMJS Stock	R Vliegenthart
AH Roos de	RP Stolk	E Vliet van der
MDM Roos	SMJM Straus	Z Voko
RE Rosier	BHC Stricker	S Voogd de
CTM Rossum van	R Strik van	B Voordouw
CS Rottinghuis	MNT Stumpel	AMG Vreeswijk
A Ruitenbergh	MCJM Sturkenboom	AA Waal van der
CJ Ruiter de	N Suwarno	HJ Waal
MJ Rutgers	DPM Symmons	G Wagener
JLCM Saase van	TNJ Tensen	EMFJ Walter
EB Samren	LHM Testers	E Wauters
PJ Sanchez Juan	HW Tiemeier	AEAM Weel
LA Sandkuijl	SMH Tol van	AC Werf van der
FA Sayed-Tabatabaei	TPH Troquay	ICD Westendorp
NB Scheffers - van Bloois	CSPM Uiterwaal	DPWM Wientjens
H Schelleman	DD Uittenbroek	MD Wijmans
CMA Schipper	AG Uitterlinden	D Wijnen
H Schmidt	N Vaessen	JCM Witteman
RJPM Scholten	HA Valkenburg	AN Wolf de
MWCJ Schoofs	JP Vandenbroucke	RCW Wolfs
JSAG Schouten	AA Vázquez	M Yazdan Panah
NHH Schrijnemaekers	BA Veld in 't	N Yazdan Panah
SCE Schuit	N Velde van der	H Yuling
AFC Schut	MF Veldman	B Ziad Alizadeh
AM Schuurbijs	EJ Veltkamp	G Ziere
MPS Sie	AT Venrooy van	MC Zillikens
C Siemes	PGAM Veraart	ANC Zuiderent
EJ Simons	WSM Verbruggen	EAM Zwet van der
K Slegers	SO Verburg	